



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 350 197**

(51) Int. Cl.:

C07H 19/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02711484 .2**

(96) Fecha de presentación : **18.01.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1358198**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2003**

(54) Título: **Nuevos derivados de fosfonato nucleósido acíclicos, sales de los mismos y procedimiento para su preparación.**

(30) Prioridad: **19.01.2001 KR 10-2001-0003087**

(73) Titular/es: **LG LIFE SCIENCES Ltd.**

**20, Yoido-dong
Youngdungpo-ku, Seoul 150-010, KR**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.01.2011

(72) Inventor/es: **Lee, Chang-Ho; Kim, Chung-Mi;
Kim, Jeong-Min; Cho, Seung-Joo;
Jang, Hyun-Sook; Choi, Tae-Saeng;
Kim, Yong-Zu; Choi, Jong-Ryoo;
Kim, Gyoung-Won; Lim, Jae-Hong;
Cho, Woo-Young; Kim, Tae-Kyun;
Roh, Kee-Yoon; Cho, Dong-Gyu y
Hwang, Jae-Taeg**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.01.2011

(74) Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

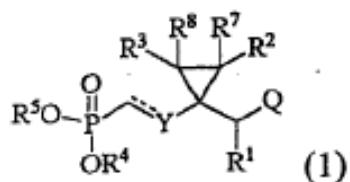
NUEVOS DERIVADOS DE FOSFONATO NUCLEÓSIDO ACÍCLICOS, SALES DE LOS MISMOS Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN

Descripción

5

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de fosfonato nucleósido acíclico representado por la siguiente fórmula (1):



10 en la que

— representa un enlace simple o un enlace doble;

R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C₁-C₇), alquenilo(C₂-C₆), alquilamino(C₁-C₅), aminoalquilo(C₁-C₅) o alcoxi(C₁-C₅);

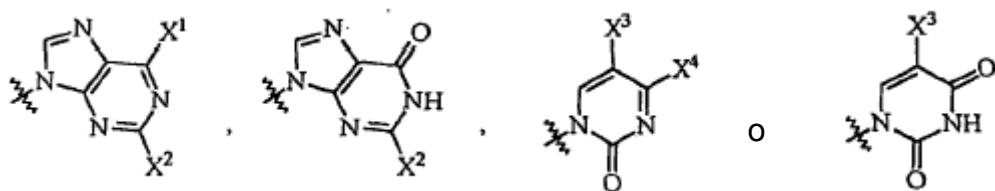
15 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o representan alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno (en particular flúor), alcoxi(C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi(C₇-C₁₀) y aciloxi(C₂-C₅), o representa acilo(C₁-C₇), arilo(C₆-C₁₂) o carbamoílo opcionalmente sustituido, o representa -(CH₂)_m-OC(=O)-R⁶, donde m representa un número entero de 1 a 12 y R⁶ representa alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₇), alcoxi(C₁-C₅), alquilamino(C₁-C₇), di(alquil(C₁-C₇))amino, cicloalquilo(C₃-C₆), o un heterociclo de 3 a 6 miembros que incluye 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno;

20

25 Y representa -O-, -S-, -CH(Z)-, =C(Z)-, -N(Z)-, =N-, -SiH(Z)- o =Si(Z)-, donde Z representa hidrógeno, hidroxilo o halógeno, o representa alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₅), alilo, hidroxialquilo(C₁-C₇), aminoalquilo(C₁-C₇) o fenilo;

Q representa un grupo con la siguiente fórmula:

- 2 -



donde

X¹, X², X³ y X⁴ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, amino, hidroxilo o halógeno, o representan alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₅), alilo, hidroxialquilo(C₁-C₇), fenilo o fenoxi, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro o alcoxi(C₁-C₅), o representa ariltio(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con nitro, amino, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₄), o representa arilamino(C₆-C₁₂), alquilamino(C₁-C₇), di(alquil(C₁-C₇))amino, cicloalquilamino(C₃-C₆) o una estructura

10



en la que n representa un número entero igual a 1 ó 2 e Y¹ representa O, CH₂ o N-R (R representa alquilo(C₁-C₇) o arilo(C₆-C₁₂));

que es útil como agente antiviral (en particular contra el virus de la hepatitis B), a sales farmacéuticamente aceptables, a estereoisómeros y a un procedimiento 15 para su preparación.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Algunos derivados de purina o pirimidina tienen actividad anticancerosa y antiviral y ya se han comercializado más de 10 tipos de estos compuestos, 20 incluyendo AZT, 3TC y ACV. En particular, dado que algunos derivados de fosfonato nucleósido acíclicos muestran un potente efecto antiviral, se ha comercializado el cidofovir como agente antiviral y muchos compuestos, incluyendo PMEA y PMPA, han entrado ahora en la fase de ensayo clínico. Sin embargo, los primeros compuestos desarrollados no eran perfectos en los 25 aspectos de toxicidad y actividad farmacéutica y, en consecuencia, sigue siendo deseable desarrollar un compuesto que no tenga toxicidad y que presente una mayor actividad. A continuación se indican las investigaciones previas con derivados de purina o pirimidina o derivados de fosfonato nucleósido acíclicos

presentadas hasta la fecha. Patentes: US 5688778; US 5817647; US 5977061; US 5886179; US 5837871; US 6069249; WO 99/09031; WO 96/09307; WO 95/22330; US 5935946; US 5877166; US 5792756; Revistas: International Journal of Antimicrobial Agents 12 (1999), 81-95; Nature 323 (1986), 464; 5 Heterocycles 31(1990), 1571; J. Med Chem. 42 (1999), 2064; Pharmacology & Therapeutics 85 (2000), 251; Antiviral Chemistry & Chemotherapy 5 (1994), 57-63.; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2687-2690; Biochemical Pharmacology 60 (2000), 1907-1913; Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8 (1997) 557-564; Antimicrobial Agent and Chemotherapy 42 (1999) 2885-2892.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Por consiguiente, los presentes inventores han realizado investigaciones extensas para desarrollar un compuesto que tenga una mayor actividad biológica (efecto farmacéutico) y una menor toxicidad que los fosfonatos 15 nucleósidos acíclicos comercializados o en fase de ensayo clínico. Como resultado de ello, hemos comprobado que el compuesto de la fórmula (1) arriba indicado, caracterizado por su estructura química única, muestra una potente actividad farmacéutica, y después hemos completado la presente invención.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en 20 proporcionar un compuesto de la fórmula (1), que es adecuado como agente antiviral, sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo.

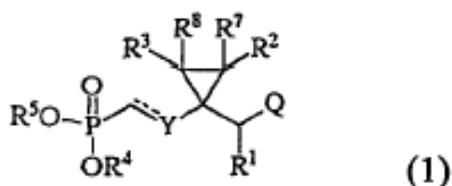
Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (1).

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar productos 25 intermedios que se utilizan ventajosamente para preparar el compuesto de fórmula (1).

FORMA DE REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCIÓN

El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención, tal 30 como se representa más abajo, es un tipo de derivado de fosfonato nucleósido acíclico que tiene una base natural, por ejemplo adenina, guanina, uracilo, citosina, timina o derivados de las mismas:

- 4 -



donde

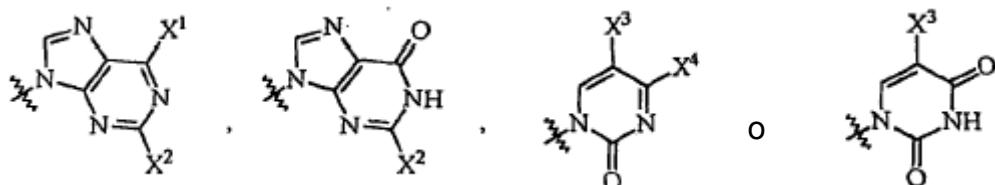
—=— representa un enlace simple o un enlace doble;

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 y R^8 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C_1-C_7), alquenilo(C_2-C_6), alquilamino(C_1-C_5), aminoalquilo(C_1-C_5) o alcoxi(C_1-C_5);

10 R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o representan alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno (en particular flúor), alcoxi(C_1-C_4), fenoxy, fenilalcoxi(C_7-C_{10}) y aciloxi(C_2-C_5), o representa acilo(C_1-C_7), arilo(C_6-C_{12}) o carbamoílo opcionalmente sustituido, o representa $-(CH_2)_m-OC(=O)-R^6$, donde m representa un número entero de 1 a 12 y R^6 representa alquilo(C_1-C_{12}), alquenilo(C_2-C_7), alcoxi(C_1-C_5), alquilamino(C_1-C_7), di(alquil(C_1-C_7))amino, cicloalquilo(C_3-C_6), o un heterociclo de 3 a 6 miembros que incluye 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno;

15 Y representa $-O-$, $-S-$, $-CH(Z)-$, $=C(Z)-$, $-N(Z)-$, $=N-$, $-SiH(Z)-$ o $=Si(Z)-$, donde Z representa hidrógeno, hidroxilo o halógeno, o representa alquilo(C_1-C_7), alcoxi(C_1-C_5), alilo, hidroxialquilo(C_1-C_7), aminoalquilo(C_1-C_7) o fenilo;

20 Q representa un grupo con la siguiente fórmula:



donde

25 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, amino, hidroxilo o halógeno, o representan alquilo(C_1-C_7), alcoxi(C_1-C_5), alilo, hidroxialquilo(C_1-C_7), fenilo o fenoxy, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro o alcoxi(C_1-C_5), o representa ariltio(C_6-C_{12}).

- 5 -

C₁₀) opcionalmente sustituido con nitro, amino, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₄), o representa arilamino(C₆-C₁₂), alquilamino(C₁-C₇), di(alquil(C₁-C₇))amino, cicloalquilamino(C₃-C₆) o una estructura



- 5 en la que n representa un número entero igual a 1 ó 2 e Y¹ representa O, CH₂ o N-R (R representa alquilo(C₁-C₇) o arilo(C₆-C₁₂));

El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención puede estar presente en forma de enantiómeros individuales, diastereoisómeros o 10 mezclas de los mismos, incluyendo racematos, ya que puede tener uno o más átomos de carbono asimétricos en la estructura, dependiendo del tipo de sustituyentes. Además, cuando la estructura incluye un enlace doble, puede estar presente en forma del isómero E o Z. Por consiguiente, la presente invención también incluye todos estos isómeros y sus mezclas.

15 Además, el compuesto de fórmula (1) según la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales incluyen sales de adición de ácido no tóxicas que contienen un anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal con ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, bromhídrico, yodhídrico, etc.; una sal con 20 un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, etc.; o una sal con un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido naftalenosulfónico, etc.; de 25 forma especialmente preferente con ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o con un hidrácido, etc.

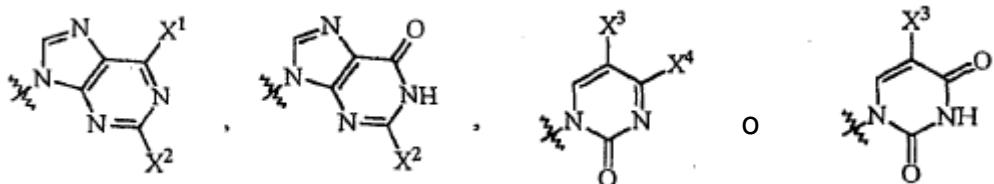
Entre los compuestos de fórmula (1) que muestran una potente actividad farmacéutica, los compuestos preferentes son aquellos en los que

—=— representa un enlace simple;

- 30 R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, hidroxilo, alquilo(C₁-C₇), alquenilo(C₂-C₆), alquilamino(C₁-C₅), aminoalquilo(C₁-C₅) o alcoxi(C₁-C₅);

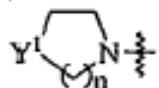
- 6 -

- 5 R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o representan alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en flúor, alcoxi(C_1-C_4) y fenoxy, o representa carbamoílo sustituido con alquilo(C_1-C_5), o representa $-(CH_2)_m-OC(=O)-R^6$, donde m representa un número entero de 1 a 12 y R^6 representa alquilo(C_1-C_{12}), alquenilo(C_2-C_7), alcoxi(C_1-C_5), alquilamino(C_1-C_7), di(alquil(C_1-C_7))amino, cicloalquilo(C_3-C_6), o un heterociclo de 3 a 6 miembros que incluye 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno;
- 10 Y representa $-O-$, $-S-$ o $-N(Z)-$, donde Z representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_7) o hidroxialquilo(C_1-C_7);
- Q representa un grupo con la siguiente fórmula:



donde

- 15 X^1 representa hidrógeno, amino, hidroxilo o halógeno, o representa alquilo(C_1-C_7), alcoxi(C_1-C_5), hidroxialquilo(C_1-C_7) o fenoxy, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro o alcoxi(C_1-C_5), o representa ariltio(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con nitro, amino, alquilo(C_1-C_6) o alcoxi(C_1-C_4), o representa arilamino(C_6-C_{12}), alquilamino(C_1-C_7), di(alquil(C_1-C_7))amino, cicloalquilamino(C_3-C_6) o una estructura
- 20 21



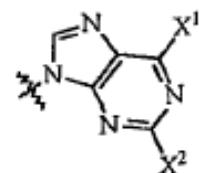
en la que n representa un número entero igual a 1 ó 2 e Y^1 representa O, CH_2 o $N-R$ (R representa alquilo(C_1-C_7) o arilo(C_6-C_{12})); y

- 25 X^2 , X^3 y X^4 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, amino, hidroxilo, halógeno, alquilo(C_1-C_7), alcoxi(C_1-C_5) o alquilamino(C_1-C_7).

Son especialmente preferentes aquellos compuestos en los que $---$ representa un enlace simple; R^1 , R^3 , R^7 y R^8 representan, independientemente entre sí, hidrógeno; R^2 representa hidrógeno o metilo; R^4 y R^5 representan,

- 7 -

independientemente entre sí, t-butilcarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; Y representa -O-; Q representa



donde X¹ representa hidrógeno, hidroxilo, etoxi, 4-metoxifeniltio o 4-nitrofeniltio;
5 y X² representa amino.

Las siguientes Tablas 1 y 7 describen ejemplos típicos de compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención.

Tabla 1a

COMP. Nº	ESTRUCTURA	COMP. Nº	ESTRUCTURA
1		2	
3		4	

- 8 -

(continuación)

COMP. Nº	ESTRUCTURA	COMP. Nº	ESTRUCTURA
5		6	
7		8	

Tabla 1b

9		10	
11		12	

- 9 -

(continuación)

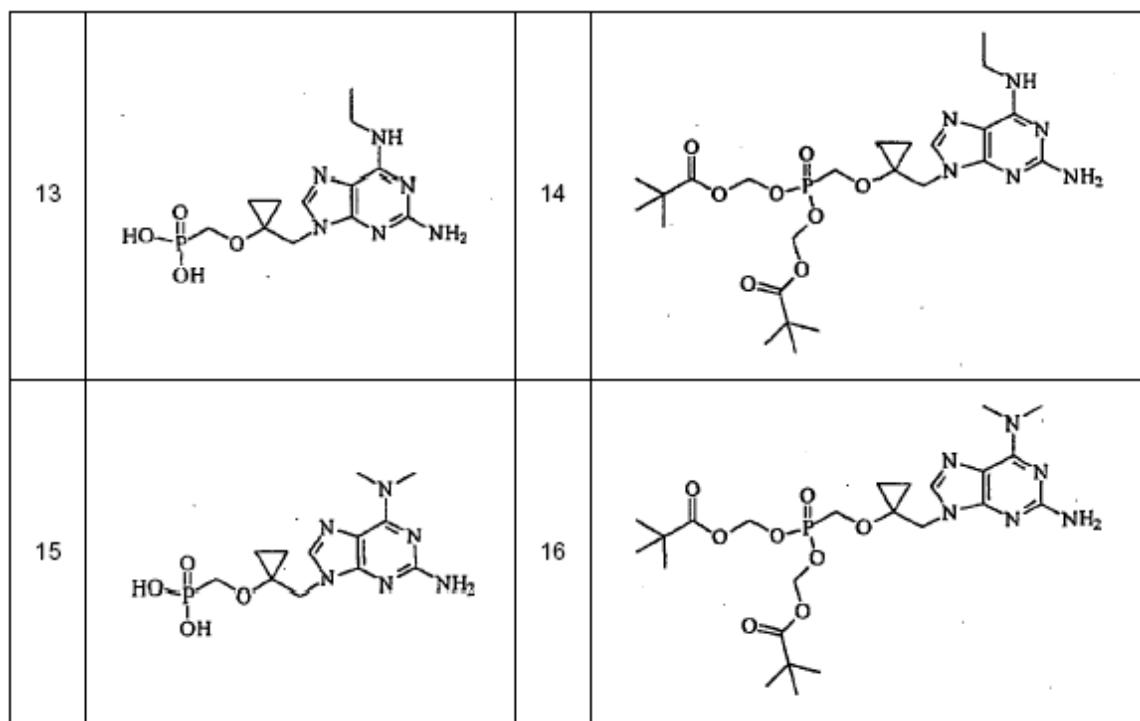
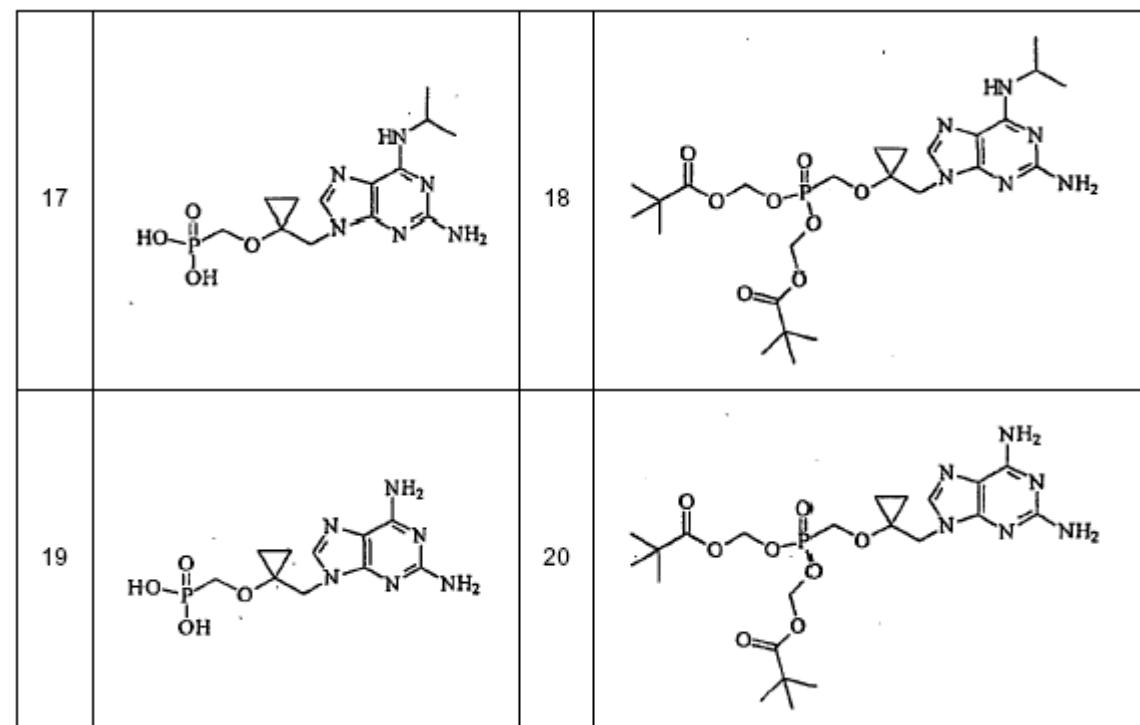
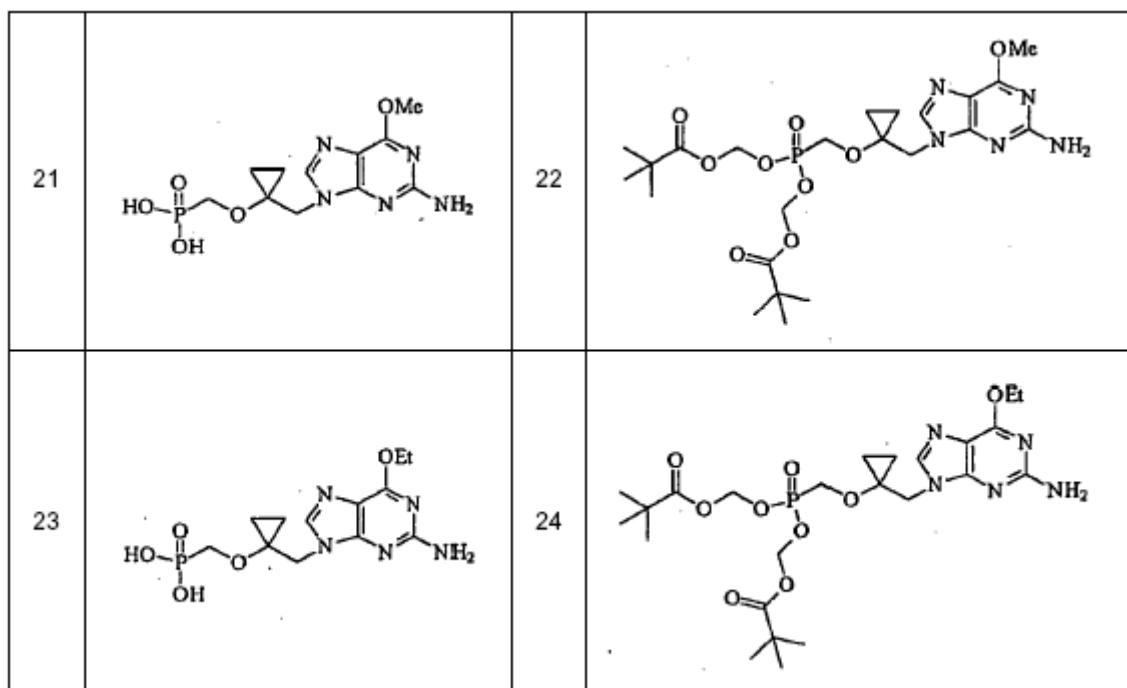
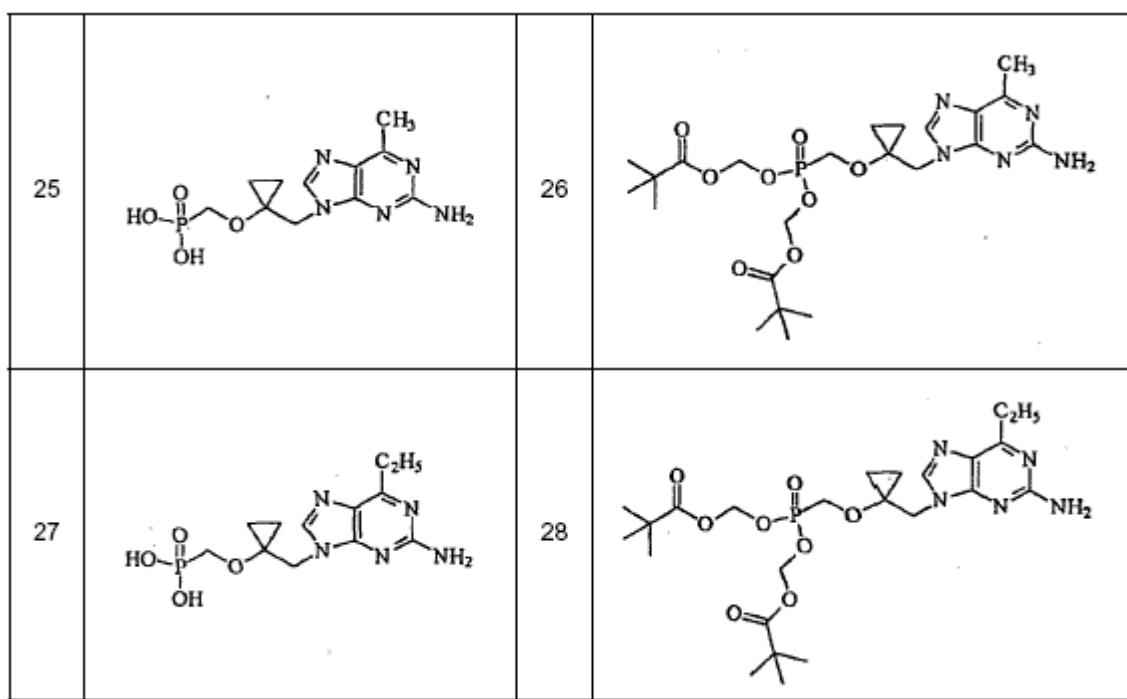


Tabla 1c



- 10 -

(continuación)

**Tabla 1d**

- 11 -

(continuación)

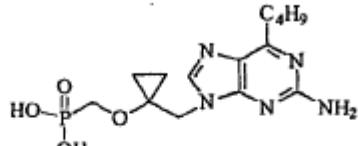
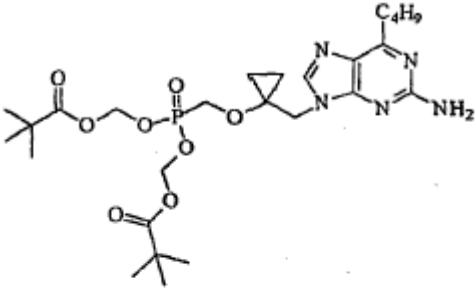
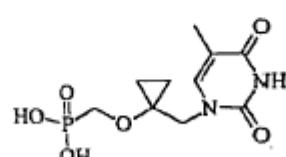
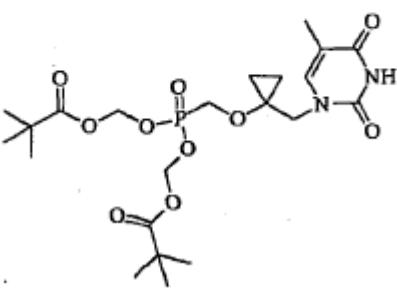
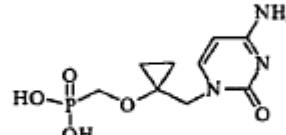
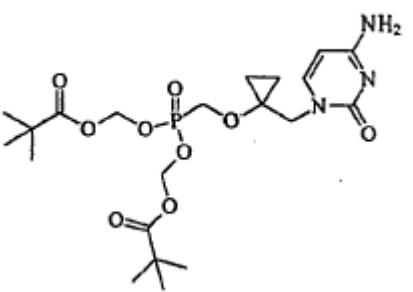
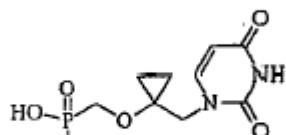
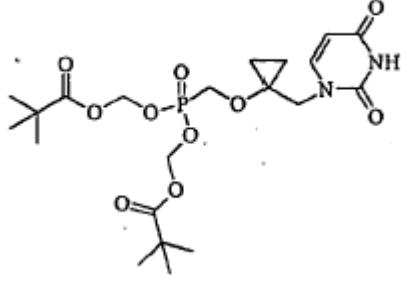
29		30	
31		32	

Tabla 1e

33		34	
35		36	

- 12 -

(continuación)

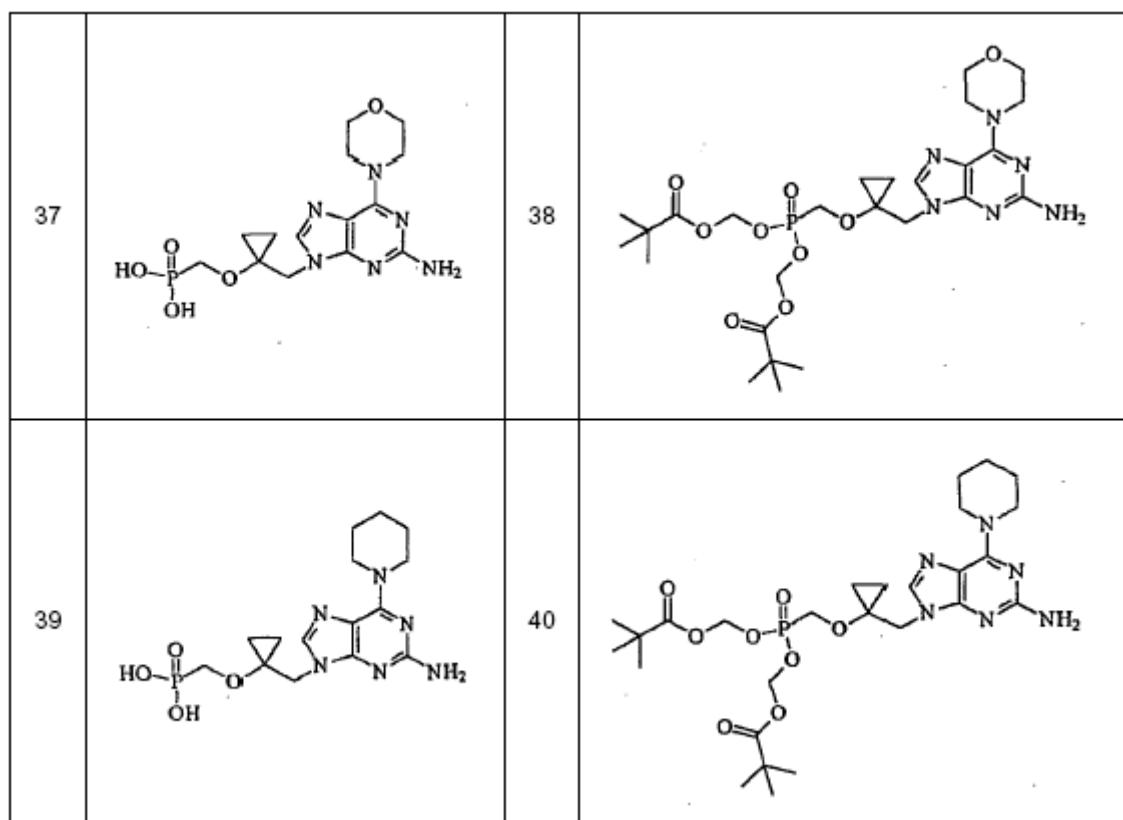
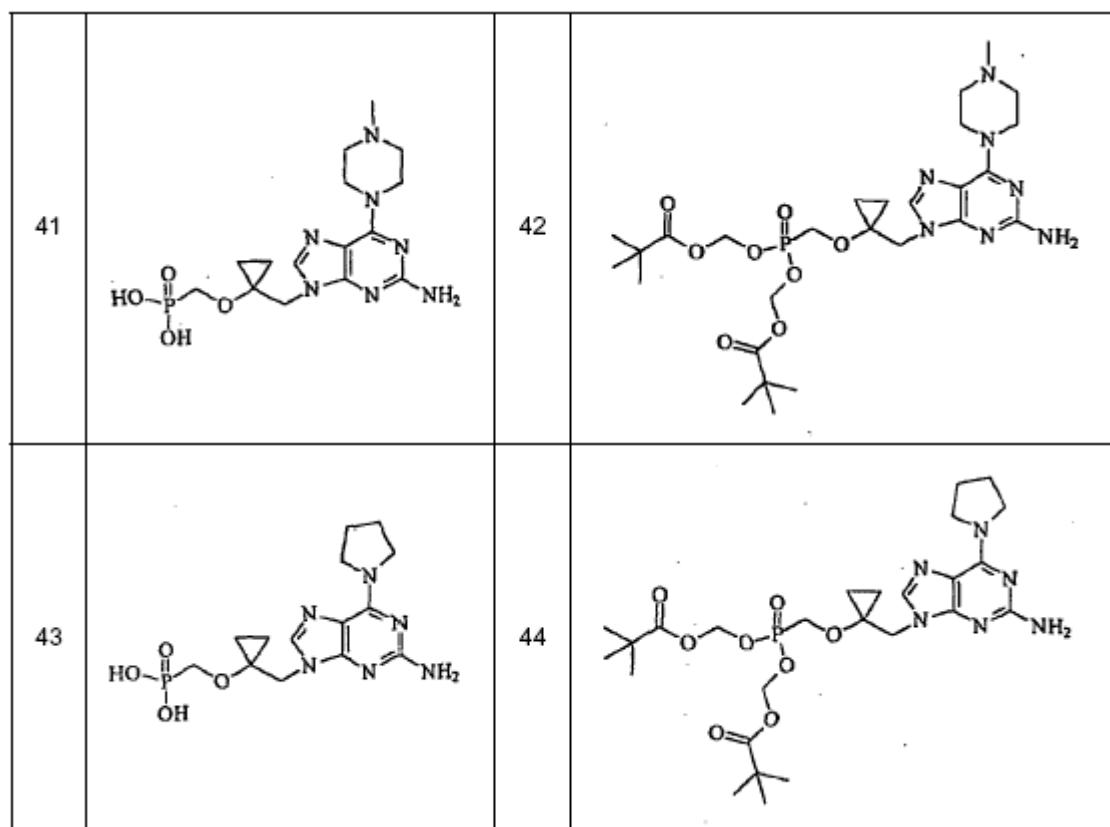


Tabla 1f



- 13 -

Tabla 2a

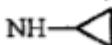
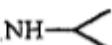
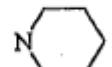
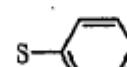
COMP. N°	X ¹	X ²	R ⁴	R ⁵
45	OH	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
46	Cl	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
47	NH ₂	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
48	NH ₂	H	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
49	H	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
50	NH— 	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
51	NHC ₂ H ₅	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
52	N(CH ₃) ₂	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
53	NH— 	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
54	OCH ₃	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
55	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
56	C ₂ H ₅	NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
57		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
58		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
59		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃

Tabla 2b

60		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
61		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃

- 14 -

(continuación)

62		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
63		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
64		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
65		NH ₂	H	H
66		NH ₂	H	H
67		NH ₂	H	H
68		NH ₂		
69	H	NH ₂		

Tabla 2c

70	H	NH ₂		
71	H	NH ₂		
72	H	NH ₂		

- 15 -

(continuación)

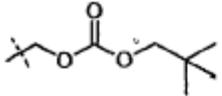
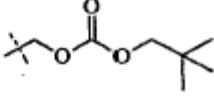
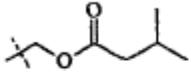
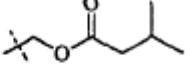
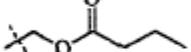
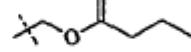
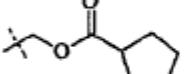
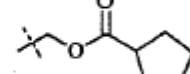
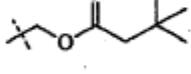
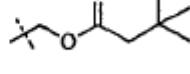
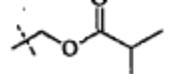
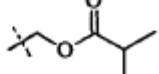
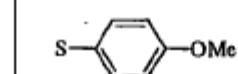
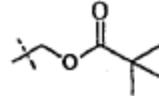
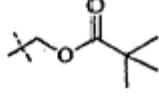
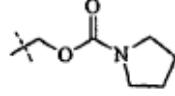
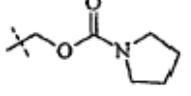
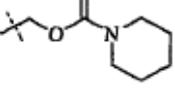
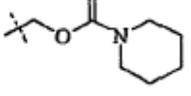
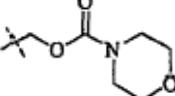
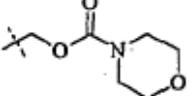
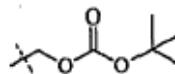
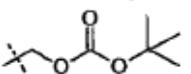
73	H	NH ₂		
74	H	NH ₂		
75	H	NH ₂		
76	H	NH ₂		
77	H	NH ₂		
78	H	NH ₂		
79		NH ₂		

Tabla 2d

80	H	NH ₂		
81	H	NH ₂		
82	H	NH ₂		
83	OH	NH ₂		

- 16 -

(continuación)

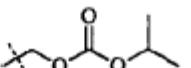
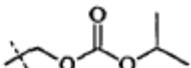
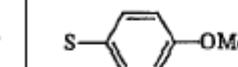
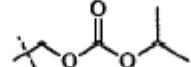
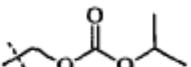
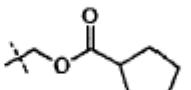
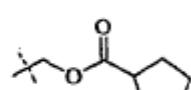
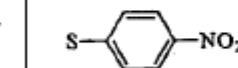
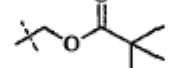
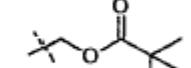
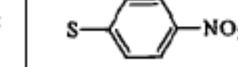
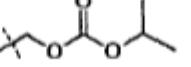
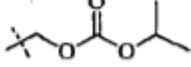
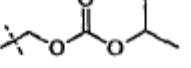
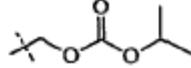
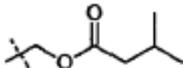
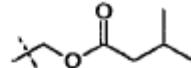
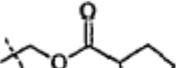
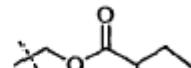
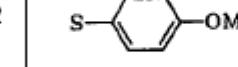
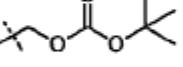
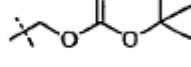
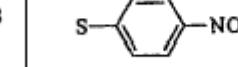
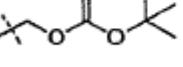
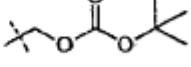
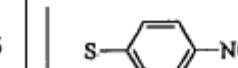
84	OH	NH ₂		
85		NH ₂		
86	OH	NH ₂		
87		NH ₂		
88		NH ₂		
89	NH ₂	H		

Tabla 2e

90	NH ₂	H		
91	CH ₂	H		
92		NH ₂		
93		NH ₂		
94	NH ₂	H	H	H
95		NH ₂	H	H

- 17 -

(continuación)

96		NH ₂	H	H
----	--	-----------------	---	---

Tabla 3a

COMP. Nº	X ¹	X ²	R ⁴	R ⁵		
					CH ₃	H
97	OH	NH ₂	H	H		
98	H	NH ₂	H	H		
99		NH ₂	H	H		
100		NH ₂	H	H		
101		NH ₂	H	H		
102	NH ₂	NH ₂	H	H		
103	NH ₂	H	H	H		
104	OH	H	H	H		
105	OH	NH ₂				
106	H	NH ₂				
107	NH ₂	H				

Tabla 3b

108		NH ₂		
109	OH	NH ₂		
110	H	NH ₂		
111	NH ₂	H		
112		NH ₂		
113		NH ₂		
114		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
115		NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
116		NH ₂		
117		NH ₂		
118		NH ₂		

- 19 -

Tabla 4

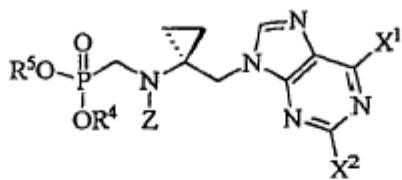
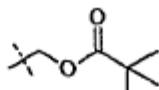
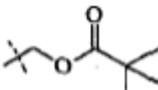
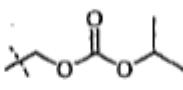
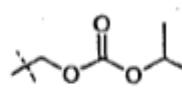
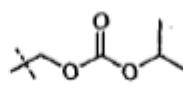
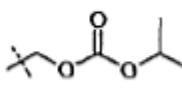
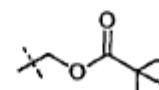
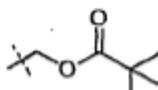
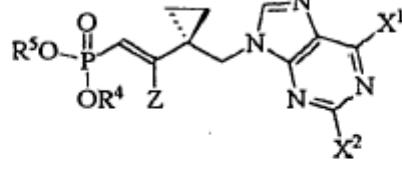
					
COMP. N°	Z	X ¹	X ²	R ⁴	R ⁵
119	H	OH	NH ₂	H	H
120	H	H	NH ₂	H	H
121	H	NH ₂	H	H	H
122	CH ₃	OH	NH ₂	H	H
123	CH ₃	H	NH ₂	H	H
124	CH ₃	NH ₂	H	H	H
125	C ₂ H ₅	CH ₂	H	H	H
126	CH ₃	NH ₂	H		
127	CH ₃	NH ₂	H		
128	C ₂ H ₅	H	NH ₂		
129	C ₂ H ₅	H	NH ₂		

Tabla 5

					
COMP. N°	Z	X ¹	X ²	R ⁴	R ⁵
130	H	OH	NH ₂	H	H
131	H	H	NH ₂	H	H
132	H	NH ₂	H	H	H

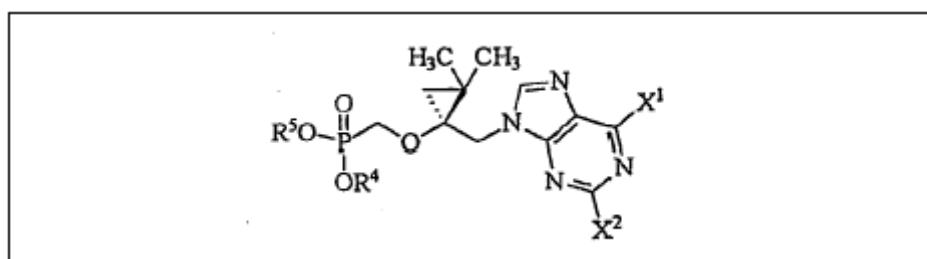
- 20 -

(continuación)

COMP. N°	Z	X ¹	X ²	R ⁴	R ⁵
133	H	OH	NH ₂		
134	H	NH ₂	H		
135	CH ₃	OH	NH ₂	H	H
136	CH ₃	H	NH ₂	H	H
137	CH ₃	NH ₂	H	H	H

Tabla 6

COMP. N°	Z	X ¹	X ²	R ⁴	R ⁵
138	H	OH	NH ₂	H	H
139	H	H	NH ₂	H	H
140	H	NH ₂	H	H	H
141	H		NH ₂	H	H
142	CH ₃	OH	NH ₂	H	H
143	CH ₃	NH ₂	H	H	H
144	CH ₃	H	NH ₂	H	H
145	CH ₃	NH ₂	H		

Tabla 7

COMP. N°	X¹	X²	R⁴	R⁵
146	OH	NH₂	H	H
147	H	NH₂	H	H
148	NH₂	H	H	H
149	OH	NH₂		
150	H	NH₂		
151	NH₂	H		
152	NH₂	H		
153	OH	NH₂		

5 Los compuestos particularmente preferentes entre los compuestos arriba descritos en las Tablas 1 y 7 son los siguientes:

ácido ({1-[{(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metylfosfónico (Comp. 1);

pivalato de 3-[{({1-[{(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metyl]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 2);

ácido (<{1-[(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico
(Comp. 3);

pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 4);

5 ácido (<{1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico
(Comp. 5);

pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 6);

10 ácido (<{1-[(2-amino-6-fluor-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico
(Comp. 7);

pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-fluor-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 8);

ácido (<{1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 9);

15 pivalato de 3-[({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 10);

ácido (<{1-[(2-amino-6-ciclopropilamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico
(Comp. 11);

pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-ciclopropilamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 12);

20 ácido [(1-{[2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metilfosfónico
(Comp. 15);

pivalato de 3-{[(1-{[2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metil}-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 16);

25 ácido [(1-{[2-amino-6-(isopropilamino)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metilfosfónico
(Comp. 17);

pivalato de 3-{[(1-{[2-amino-6-(isopropilamino)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metil}-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 18);

ácido (<{1-[(2,6-diamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 19);

- pivalato de 3-[({1-[(2,6-diamino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 20);
- ácido ({1-[(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 21);
- 5 pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 22);
- ácido ({1-[(2-amino-6-ethoxy-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 23);
- 10 pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-ethoxy-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 24);
- ácido ({1-[(2-amino-6-methyl-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 25);
- 15 pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-methyl-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 26);
- ácido [(1-{[5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-imidazolin-2-yl]methyl}cyclopropyl)oxi]-20 metilfosfónico (Comp. 31);
- pivalato de 8,8-dimethyl-3-[[(1-{[5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-imidazolin-2-yl]methyl}cyclopropyl)oxi]methyl]-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 32);
- ácido [(1-{[2-amino-6-(4-morpholinyl)-9*H*-purin-9-il]methyl}cyclopropyl)oxi]methyl-25 fosfónico (Comp. 37);
- pivalato de 3-[[(1-{[2-amino-6-(4-morpholinyl)-9*H*-purin-9-il]methyl}cyclopropyl)oxi]-metil]-8,8-dimethyl-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 38);
- ({1-[(2-amino-6-hydroxy-9*H*-purin-9-il)metil]cyclopropyl}oxi)metilfosfonato de bis-(2,2,2-trifluoroethyl) (Comp. 45);
- 25 ({1-[(2-amino-6-chloro-9*H*-purin-9-il)metil]cyclopropyl}oxi)metilfosfonato de bis-(2,2,2-trifluoroethyl) (Comp. 46);
- ({1-[(2,6-diamino-9*H*-purin-9-il)metil]cyclopropyl}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroethyl) (Comp. 47);
- 30 ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]cyclopropyl}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroethyl) (Comp. 48);

({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 49);

({1-[(2-amino-6-dimetilamino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 52);

5 ({1-[(2-amino-6-isopropilamino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 53);

{(1-[(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 54);

10 [(1-[(2-amino-6-(4-morfolinil)-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil)oxi]metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 58);

[(1-[(2-amino-6-(fenilsulfanil)-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil)oxi]metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 61);

{[1-({2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 62);

15 {[1-({2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 63);

{[1-({2-amino-6-[(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 64);

20 ácido [(1-[(2-amino-6-(fenilsulfanil)-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Comp. 65);

ácido {[1-({2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]oxi}-metilfosfónico (Comp. 66);

pivalato de 3-({[1-({2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]oxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 25 68);

bis{[(*t*-butoxicarbonil)oxi]metil}({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfonato (Comp. 69);

bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil}({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfonato (Comp. 70);

bis{[(etoxicarbonil)oxi]metil}{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil-fosfonato (Comp. 71);

bis{[(isobutoxicarbonil)oxi]metil}{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfonato (Comp. 72);

5 3-metilbutanoato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-9-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfadec-1-ilo (Comp. 74);

2-metilpropanoato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 78);

10 pivalato de 3-({[1-({2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-ciclopropil}oxi)metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 79);

1-pirrolidincarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-3,7-dioxo-7-(1-pirrolidinil)-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 80);

15 1-piperidincarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-3,7-dioxo-7-(1-piperidinil)-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 81);

4-morfolincarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-7-(4-morfolinil)-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 82);

bis{[(*t*-butoxicarbonil)oxi]metil}{(1-{[2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfonato (Comp. 83);

20 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil}{(1-{[2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfonato (Comp. 84);

bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil}{[1-({2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]oxi]metilfosfonato (Comp. 85);

25 ciclopantanocarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxi)metil]-7-ciclopentil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 86);

pivalato de 3-({[1-({2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-ciclopropil}oxi)metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 87);

- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 88);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil]-oxi}metilfosfonato (Comp. 89);
- 5 3-metilbutanoato de 3-[{(1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil)oxi]metil]-9-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfadec-1-ilo (Comp. 90);
- ciclopantanocarboxilato de 3-[{(1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil)-oxi]metil]-7-ciclopentil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfahept-1-ilo (Comp. 91);
- bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 92);
- 10 bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 93);
- ácido {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil]oxi}-metilfosfónico (Comp. 95);
- 15 ácido {[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil]oxi}-metilfosfónico (Comp. 96);
- ácido {[1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 97);
- 20 ácido {[1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 98);
- ácido {[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 99);
- ácido {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]-oxi}metilfosfónico (Comp. 100);
- 25 ácido {[1-(2-amino-[6-(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]-oxi}metilfosfónico (Comp. 101);
- ácido {[1-[(2,6-diamino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 102);
- 30 ácido {[1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 103);

- pivalato de 3-[{(1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi]metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 105);
- pivalato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 106);
- 5 pivalato de 3-[{(1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 107);
- pivalato de 3-({[1-({2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 108);
- 10 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi]metilfosfonato (Comp. 109);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metilfosfonato (Comp. 110);
- 15 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-({2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 112);
- bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-({2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 113);
- 20 bis(2,2,2-trifluoroetil) {[1-({2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 114);
- bis(2,2,2-trifluoroetil) {[1-({2-amino-6-[(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 115);
- bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-((2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 116);
- 25 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-({2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 117);
- pivalato de 3-({[1-({2-amino-6-[(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 118);
- ácido ({1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}amino)metilfosfónico (Comp. 119);

- ácido ({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}amino)metilfosfónico (Comp. 120);
- ácido ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}amino)metilfosfónico (Comp. 121);
- 5 ácido [{(1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil)(metil)amino}metil-fosfónico (Comp. 122);
- ácido [{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}(etil)amino]metilfosfónico (Comp. 125);
- pivalato de 3-{[{(1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil)(metil)amino}metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 126);
- 10 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} [{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-(metil)amino]metilfosfonato (Comp. 127);
- pivalato de 3-{[{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}(etil)amino}metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 129);
- 15 ácido (*E*)-2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropiletenilfosfónico (Comp. 130);
- ácido (*E*)-2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etenilfosfónico (Comp. 131);
- 20 ácido (*E*)-2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etenilfosfónico (Comp. 132);
- pivalato de 3-((*E*)-2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etenil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 133);
- pivalato de 3-((*E*)-2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etenil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 134);
- 25 ácido (*E*)-2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-1-propenilfosfónico (Comp. 137);
- ácido 2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Comp. 138);
- ácido 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Comp. 139);

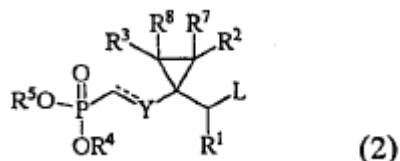
- ácido 2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Comp. 140);
- ácido 2-[1-({2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]etilfosfónico (Comp. 141);
- árido 2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propilfosfónico
5 (Comp. 142);
- ácido 2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propilfosfónico (Comp. 143);
- ácido 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propilfosfónico (Comp. 144);
- pivalato de 3-(2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 145);
- 10 ácido ({1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi) metilfosfónico (Comp. 146);
- ácido ({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 147);
- árido ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metilfosfónico
15 (Comp. 148);
- pivalato de 3-[{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}-oxi]metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 149);
- pivalato de 3-[{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi]metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 150);
- 20 pivalato de 3-[{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi]metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 151);
- bis[{(isopropoxicarbonil)oxi}metil] ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metilfosfonato (Comp. 152); y
- bis[{(isopropoxicarbonil)oxi}metil] [(1-{[2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il]metil}-2,2-dimetilciclopropil)oxi]metilfosfonato (Comp. 153).

El compuesto de fórmula (1) según la presente invención se puede preparar mediante un procedimiento tal como se explica más abajo y, por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un

procedimiento de este tipo. No obstante, las condiciones de procedimiento, por ejemplo los reactivos, disolventes, bases, cantidad de reactivos utilizados, etc., no están limitadas a las abajo explicadas. El compuesto de la presente invención también se puede preparar convenientemente combinando 5 opcionalmente los diferentes métodos de síntesis descritos en la presente especificación o conocidos en la técnica, y dicha combinación puede ser llevada a cabo fácilmente por un especialista medio en la materia a la que pertenece la presente invención.

El compuesto de fórmula (1) de la presente invención se puede preparar 10 mediante un procedimiento **caracterizado porque**

- a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 e Y tienen los significados arriba definidos y L representa un grupo saliente, preferentemente 15 metanosulfoniloxi, *p*-toluensulfoniloxi o halógeno,

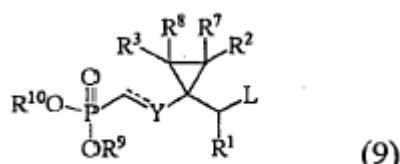
se somete a reacción con un compuesto representado por la siguiente fórmula (3):



donde Q tiene el significado arriba definido,

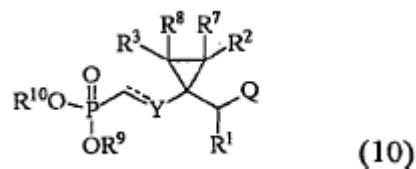
20 para producir el compuesto de fórmula (1);

- b) un compuesto representado por la siguiente fórmula (9):



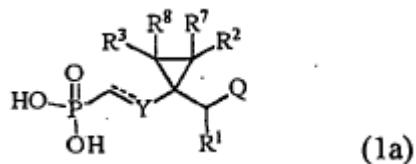
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Y y L tienen los significados arriba definidos y R^9 y R^{10} representan, independientemente entre sí, alquilo opcionalmente sustituido,

se somete a reacción con un compuesto de fórmula (3) para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (10):



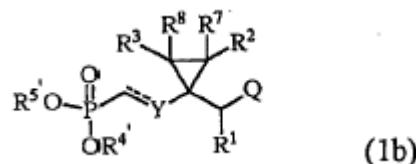
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Y , Q , R^9 y R^{10} tienen los significados arriba definidos,

y el compuesto resultante de fórmula (10) se hidroliza en presencia de un ácido de Lewis para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1a):



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Y y Q tienen los significados arriba definidos,
o

c) en el compuesto de fórmula (1a) se introducen grupos $R^{4'}$ y $R^{5'}$ para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1b):



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Y y Q tienen los significados arriba definidos
y $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan R^4 y R^5 a excepción de hidrógeno,
respectivamente,

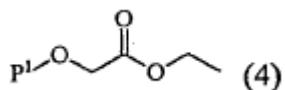
o los compuestos así obtenidos se someten adicionalmente a conversiones convencionales (véase: USP 6,037,335, 5,935,946 y
5,792,756).

En las variantes de procedimiento (a) a (c) arriba descritas para preparar el compuesto de fórmula (1), las reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente y en presencia de una base. Como disolvente se pueden mencionar

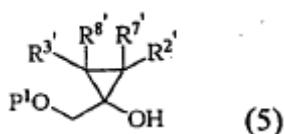
uno o más seleccionados de entre el grupo consistente en dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, cloroformo, 1-metil-2-pirrolidinona y dimetilacetamida; y como base se pueden mencionar una o más seleccionadas de entre el grupo consistente en hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato de 5 potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, t-butóxido de potasio, hidrogeno-bis(trimetilsilil)amida, amida sódica, carbonato de cesio y potasio-bis(trimetilsilil)amida. El ácido de Lewis a utilizar en la variante de procedimiento (b) incluye haluro de trimetilsililo. Además, para introducir los grupos R^{4'} y R^{5'} en el compuesto de fórmula (1a) en la variante de procedimiento (c), este 10 compuesto se somete a una reacción de formación de éter con un haluro de alquilo en presencia de una base, o se trata con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o pentacloruro de fósforo para producir un derivado diclorofosfonato, el cual después se somete a reacción con un alcohol o amina adecuado para obtener el compuesto deseado.

15 El compuesto fosfonato de fórmula (2) utilizado como material de partida en el procedimiento arriba descrito es de por sí un compuesto nuevo. Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto de fórmula (2).

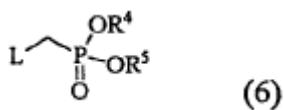
El compuesto de la fórmula (2) en el que Y es O, R¹ es hidrógeno y R², 20 R³, R⁷ y R⁸ son en cada caso hidrógeno o alquilo, es decir, el compuesto de la siguiente fórmula (8), se puede preparar mediante un procedimiento **caracterizado porque** (i) un glicolato de etilo, cuyo grupo alcohol está protegido, representado por la siguiente fórmula (4):



25 en la que P¹ representa un grupo protector de alcohol, preferentemente bencilo (Bn, tetrahidropiranilo (THP), t-butildifenilsililo (TBDPS) o t-butildimetilsililo (TBDMS), se somete a reacción con bromuro de etil-magnesio [C₂H₅MgBr] o el bromuro de alquil-magnesio correspondiente o con cloruro de alquil-magnesio en presencia de tetraisopropóxido de titanio [Ti(OiPr)₄], (ii) el ciclopropanol 30 resultante representado por la siguiente fórmula (5):

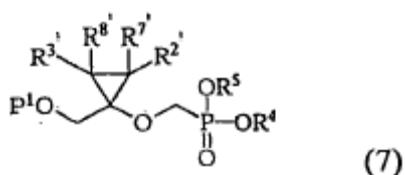


en la que P^1 tiene el significado arriba definido y $R^{2'}, R^{3'}, R^7$ y R^8 representan en cada caso hidrógeno o alquilo, se somete a una reacción de formación de éter en presencia de una base con un compuesto representado por la siguiente fórmula (6):

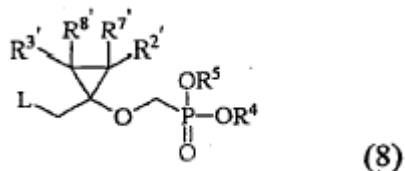


5

en la que L, R⁴ y R⁵ tienen los significados arriba definidos, para producir un compuesto fosfonato representado por la siguiente fórmula (7):



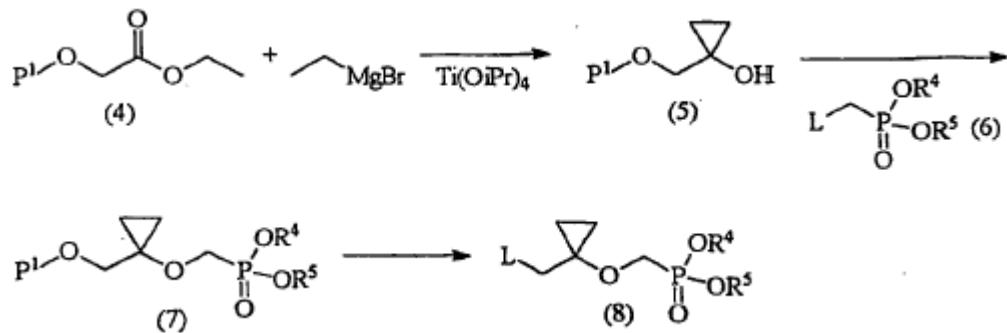
en la que P^1 , $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, R^4 y R^5 tienen los significados arriba definidos, y
10 (iii) se elimina el grupo protector de alcohol del compuesto resultante de fórmula
(7) y luego se introduce un grupo saliente (L) para producir un compuesto
representado por la siguiente fórmula (8):



en la que L , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^4 y R^5 tienen los significados arriba definidos.

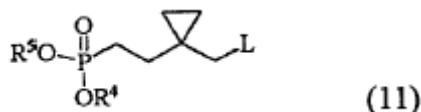
15 El procedimiento para preparar el compuesto más simple de fórmula (8) (es decir, R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son todos hidrógeno) está representado de forma resumida en el siguiente Esquema de Reacción 1:

Esquema de Reacción 1



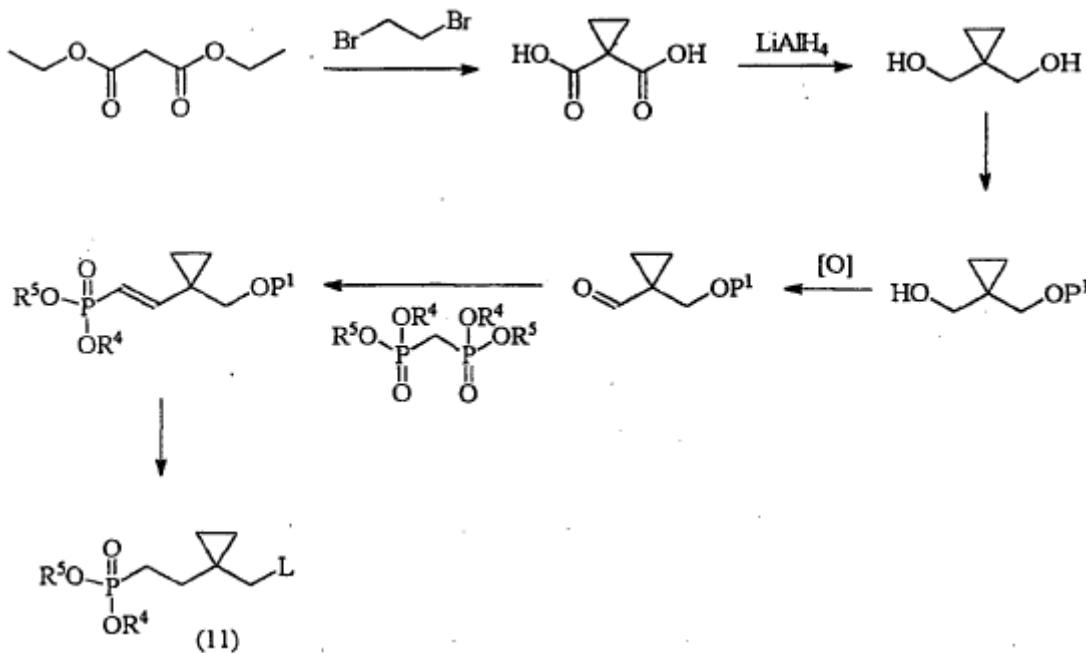
Las condiciones específicas del procedimiento arriba mostrado se pueden remitir a las siguientes Preparaciones y Ejemplos.

Además, el compuesto de fórmula (2) en el que Y es $\text{-CH}_2\text{-}$ y $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^7$ y R^8 son todos hidrógeno, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula 5 (11):



en la que L, R^4 y R^5 tienen los significados arriba definidos, se puede preparar mediante un procedimiento tal como muestra el siguiente Esquema de Reacción 2:

10 Esquema de Reacción 2

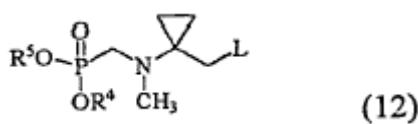


A continuación se explica brevemente el Esquema de Reacción 2. (i) De acuerdo con un método conocido (véase: JOC, 1975, vol. 40, 2969-2970), un 15 malonato de dialquilo se somete a reacción con un dihaloetano para obtener un ácido malónico en el que un grupo ciclopropilo está introducido en su posición 2. (ii) El ácido malónico se reduce para obtener el compuesto diol y uno de los grupos hidroxilo de éste se protege después con un grupo protector adecuado (P^1 con el significado arriba definido). A continuación, el otro grupo hidroxilo se

oxida para formar un grupo aldehído. (iii) El compuesto aldehído resultante se somete a reacción con difosfonato de tetraalquilmetileno para obtener el compuesto fosfonato deseado. (iv) El compuesto fosfonato así obtenido se reduce para obtener un compuesto que no tiene ningún enlace insaturado, se elimina el grupo protector de alcohol (P^1) y se introduce un grupo saliente (L) para obtener el compuesto de fórmula (11).

Además, el compuesto de fórmula (2) en el que Y es $-N(CH_3)-$ y R^1 , R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son todos hidrógeno, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula (12):

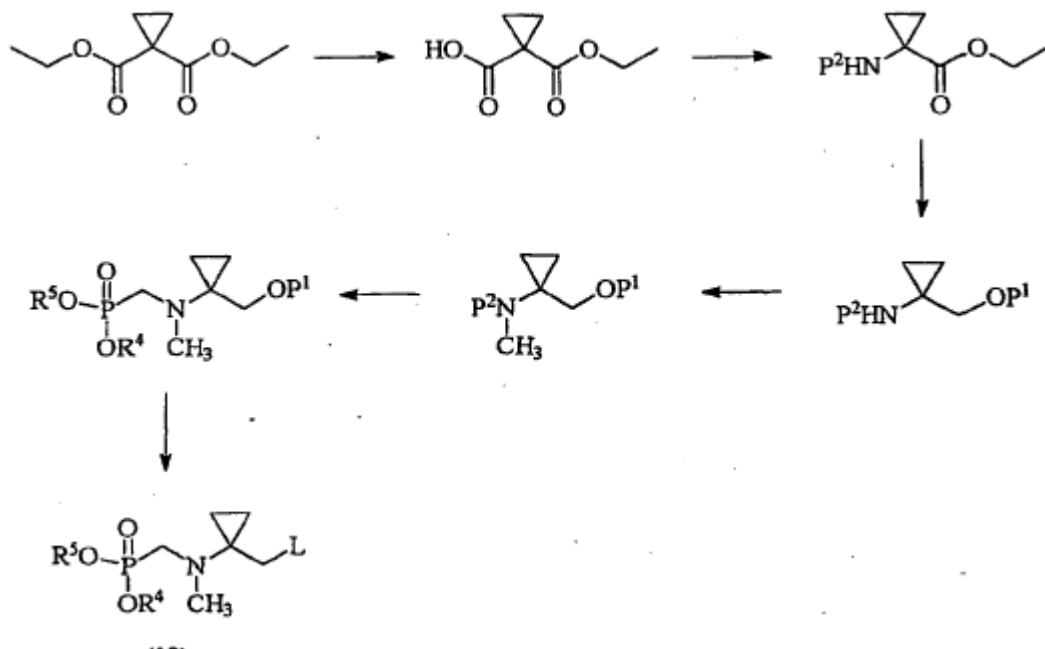
10



en la que L , R^4 y R^5 tienen los significados arriba definidos, se puede preparar mediante un procedimiento tal como muestra el siguiente Esquema de Reacción 3:

Esquema de Reacción 3

15



A continuación se explica brevemente el Esquema de Reacción 3. (i) un dicarboxilato de dietil-1,1-ciclopropilo se hidroliza selectivamente para obtener un ácido monocarboxílico. (ii) En el ácido monocarboxílico se introduce un grupo amina de acuerdo con la reacción conocida de Curtious (véase: S. Linke, G. T.

Tisue y W. Lowowski, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 6308). (iii) El grupo amina se protege con un grupo protector adecuado [P² puede consistir en carbamato o en varios grupos protectores de bencilo, o en un grupo alquilo (metilo, etilo, etc.)]. (iv) El grupo éster opuesto se reduce para formar un grupo hidroxilo, que 5 después se protege (P¹ con el significado arriba definido). (v) El compuesto protegido con grupos protectores se somete a reacción con yoduro de metilo en presencia de hidruro sódico para introducir un grupo metilo en el grupo amina. (vi) El grupo protector de amina se elimina y el compuesto resultante se somete 10 a reacción con fosfonato de dialquilbromometilo para obtener el compuesto fosfonato deseado. (viii) El grupo protector de alcohol (P¹) se elimina del compuesto fosfonato así obtenido y después se introduce un grupo saliente (L) para obtener el compuesto de fórmula (12).

Las condiciones específicas del procedimiento arriba mostrado se pueden remitir a las siguientes Preparaciones y Ejemplos.

15 Una vez completa la reacción, el producto resultante se puede separar y purificar adicionalmente mediante procedimientos usuales, por ejemplo cromatografía, recristalización, etc.

El compuesto de la fórmula (1) de la presente invención se puede utilizar eficazmente como agente antiviral. Por consiguiente, otro objeto de la presente 20 invención consiste en proporcionar una composición para el tratamiento de enfermedades virales que comprende como principio activo el compuesto de fórmula (1) o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Cuando el compuesto activo de acuerdo con la presente invención se 25 utiliza para fines clínicos, preferentemente se administra en una cantidad que en general oscila entre 0,1 y 10.000 mg, preferiblemente entre 0,5 y 100 mg al día por kg de peso corporal. La dosis diaria total se puede administrar en una o varias administraciones. No obstante, la dosis de administración específica para cada paciente puede variar en función del compuesto específico utilizado, del 30 peso corporal, el sexo o las condiciones del paciente en cuestión, la dieta, el tiempo o el método de administración, la relación de excreción, relación de mezcla del agente, gravedad de la enfermedad a tratar, etc.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de inyecciones o preparaciones para la administración vía oral.

Las inyecciones, por ejemplo suspensiones acuosas u oleosas esterilizadas para inyección, se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando un agente dispersante, humectante o de suspensión adecuado. Los disolventes a utilizar para preparar inyecciones incluyen agua, 5 solución Ringer y solución de NaCl isotónica, y también se puede emplear convenientemente como disolvente o medio de suspensión un aceite de fijación esterilizado. Para este fin se puede utilizar cualquier aceite de fijación no estimulante, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos. Para las inyecciones también se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico.

10 Como preparaciones sólidas para administración vía oral se pueden mencionar cápsulas, tabletas, pastillas, polvos y granulados, etc., preferentemente cápsulas y tabletas. También es deseable que las tabletas y píldoras estén formuladas en una preparación con revestimiento entérico. Las preparaciones sólidas se pueden preparar mezclando el compuesto activo de 15 fórmula (1) de acuerdo con la presente invención con al menos un excipiente seleccionado de entre el grupo consistente en diluyentes inactivos como sacarosa, lactosa, almidón, etc., lubricantes como estearato de magnesio, agentes desintegrantes y aglutinantes.

Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se emplea 20 clínicamente para obtener el efecto antiviral deseado, el compuesto activo de fórmula (1) se puede administrar en combinación con una o más sustancias seleccionadas de entre los agentes anticancerosos o antivirales conocidos. Como agentes anticancerosos o antivirales que se pueden administrar de este modo junto con el compuesto de la presente invención se pueden mencionar: 5- 25 fluorouracilo, cisplatino, doxorrubicina, taxol, gemcitabina, lamivudina, etc.

No obstante, las preparaciones que comprenden el compuesto de la presente invención no se limitan a las arriba explicadas, sino que pueden contener cualquier sustancia útil para el tratamiento o la prevención de cánceres o enfermedades virales.

30 La presente invención se explica más específicamente en los siguientes Ejemplos y Experimentos. No obstante, se ha de entender que estos Ejemplos y Experimentos están concebidos para ilustrar la presente invención, pero no para limitar de ningún modo el alcance de la misma.

Preparación 1: Síntesis de 1-{{[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopropanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la descripción incluida en una referencia (véase: Syn. Lett. 07, 1053-1054, 1999), de la siguiente manera: 12 g (35 mmol) de 2-{{[t-butil(difenil)silil]oxi}acetato de etilo se disolvieron en 200 ml de tetrahidrofuran (THF) y se añadieron 2,2 ml de 5 tetraisopropóxido de titanio. A esta mezcla se añadieron lentamente 29,2 ml de bromuro de etil-magnesio (3,0M en THF) y la solución de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Para detener la reacción se añadieron 20 ml de cloruro de amonio saturado. Aproximadamente 150 ml del tetrahidrofuran (THF) utilizado como disolvente se eliminaron por destilación 10 bajo presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 200 ml de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se destiló bajo presión reducida para obtener 11,4 g (rendimiento 100%) del compuesto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 0,44 (q, 2H), 0,78 (q, 2H), 1,09 (s, 9H), 3,67 (s, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,70 (m, 4H)

ESI: 344 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$

Preparación 2: Síntesis de {[1-{{[t-butil(difenil)silil]oxi}ciclopropil]oxi}-metilfosfonato de diisopropilo}

El compuesto preparado en la Preparación 1 (6,5 g) se disolvió en 10 ml 20 de dimetilformamida (DMF), se añadieron 32 ml de t-butóxido de litio (1,0M en THF) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se añadieron 7,0 g de bromometilfosfonato de diisopropilo y después se aumentó la temperatura a 40°C y la mezcla se agitó durante 4 horas. La dimetilformamida (DMF) se eliminó por destilación bajo presión reducida y se añadieron 40 ml de 25 cloruro de amonio saturado al residuo, que después se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se destiló bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / n-hexano = 1/1, v/v) para obtener 6,8 g (rendimiento 70%) del compuesto indicado en el título.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 0,53 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,07 (s, 9H), 1,29 (t, 12H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (d, 6H), 4,75 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,67(m, 4H)

Preparación 3: Síntesis de {1-[(hidroximetil)ciclopropil]oxi}metil-fosfonato de diisopropilo

El compuesto preparado en la Preparación 2 (8,3 g) se disolvió en 100 ml de metanol, se añadieron 3,1 g de fluoruro de amonio y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Una vez completa la reacción, el metanol se eliminó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante 5 cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20/1, v/v) para obtener 3,6 g (rendimiento 82%) del compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,60 (t, 2H), 0,87 (t, 2H), 1,28 (d, 12H), 2,5 (ancho s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,83 (d, 2 H), 4,82 (m, 2H)

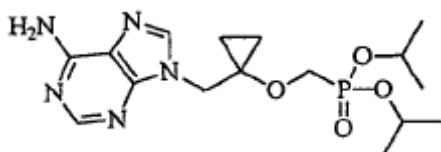
10 ESI: 267 ($\text{M}+1$)⁺, $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}$

Preparación 4: Síntesis de {1-[{(diisopropoxifosforil)metoxi]ciclopropil}-25 metilmethano-sulfonato

El compuesto preparado en la Preparación 3 (1,5 g) se disolvió en 50 ml de diclorometano, se añadieron 0,85 de trietilamina y 0,84 g de cloruro de 15 metanosulfonilo y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Para detener la reacción se añadió cloruro de amonio saturado. El producto se extrajo con diclorometano y el extracto de diclorometano se concentró por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato 20 de etilo / n-hexano = 1/1, v/v) para obtener 1,63 g (rendimiento 81%) del compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,77 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,32 (m, 12H), 3,10 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,71 (m, 2H)

25 **Preparación 5:** Síntesis de ({1-[6-amino-9*H*-purin-9-il]metil)ciclopropil}-oxi)metilfosfonato de diisopropilo



El compuesto preparado en la Preparación 4 (430 mg) se disolvió en 18 ml de dimetilformamida, se añadieron 57,6 mg (pureza 60%) de hidruro de sodio y 162 mg de adenina, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 4 30 horas. Para detener la reacción se añadió cloruro de amonio saturado. El

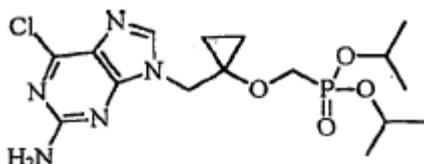
- 40 -

producto se extrajo con acetato de etilo y el extracto de acetato de etilo se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20/1, v/v) para obtener 201 mg (rendimiento 44%) del compuesto indicado en el título.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,86 (t, 2H), 1,01 (t, 2H), 1,24 (d, 6H), 1,34 (d, 6H), 3,86 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,71 (m, 2H), 5,97 (ancho s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,58 (s, 1H)

ESI: 384 ($\text{M}+1$)⁺, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{P}$

Preparación 6: **Síntesis de ({1-[(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxo)metilfosfonato de diisopropilo**



10

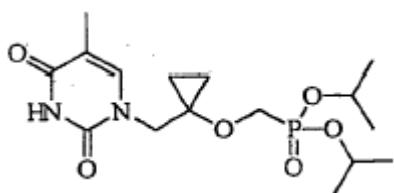
El compuesto preparado en la Preparación 4 (1,64 g) se disolvió en 70 ml de dimetilformamida, se añadieron 219 mg (pureza 60%) de hidruro de sodio y 773 mg de 2-amino-6-cloro-9*H*-purina, y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas aumentando al mismo tiempo la temperatura hasta 80°C. Para detener la reacción se añadió cloruro de amonio saturado. El producto se extrajo con acetato de etilo y el extracto de acetato de etilo se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20/1, v/v) para obtener 765 mg (rendimiento 40%) del compuesto indicado en el título.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,80 (t, 2H), 1,02 (t, 2H), 1,27 (d, 6H), 1,28 (d, 6H), 3,82 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 5,13 (ancho s, 2H), 8,15 (s, 1H)

ESI: 418 ($\text{M}+1$)⁺, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{P}$

Preparación 7:

20 **Síntesis de [{(1-[[5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]metil]-ciclopropil}oxi]metilfosfonato de diisopropilo**



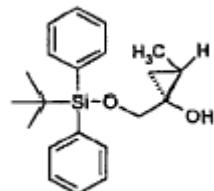
El compuesto preparado en la Preparación 4 (118 mg) y timina se sometieron a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 6 para obtener 26 mg (rendimiento 21%) del compuesto indicado en 5 el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,82 (t, 2H), 0,95 (t, 2H), 1,31 (m, 12H), 1,92 (s, 3H), 3,74 (d, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,71 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

ESI: 375 ($\text{M}+1$)⁺, $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$

Preparación 8:

10 **Síntesis de 1-({[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-metilciclopropanol**

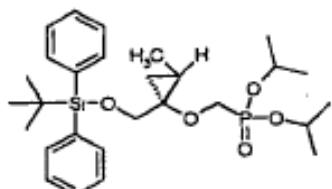


El compuesto indicado en el título se preparó de acuerdo con la descripción incluida en una referencia (véase: *Syn. Lett.* 07, 1053-1054, 1999), de la siguiente manera: 50 g (146 mmol) de 2-{[t-butil(difenil)silil]oxi}acetato de 15 etilo se disolvieron en 700 ml de tetrahidrofuran (THF) y se añadieron 30,0 ml de tetraisopropóxido de titanio. A esta mezcla se añadieron lentamente 290 ml de cloruro de propil-magnesio (2,0M en THF) a -10°C, y la solución de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Para detener la reacción se añadieron 200 ml de cloruro de amonio saturado. El tetrahidrofuran (THF) 20 utilizado como disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 2.000 ml de n-hexano. El extracto de n-hexano se destiló bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 42 g del compuesto indicado en el título.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,06 (t, 1H), 0,88 (dd, 2H), 0,97 (d, 3H), 1,09 (s, 9H) 1,1 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 7,41 (m, 6H), 7,70 (m, 4H)

ESI: 363 ($M+Na$)⁺, C₂₁H₂₈O₂Si

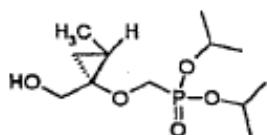
Preparación 9: Síntesis de {[1-({[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato de diisopropilo



5 El compuesto preparado en la Preparación 8 (4,2 g) se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 2 para obtener 3,3 g del compuesto indicado en el título.

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,04 (t, 1H), 0,96 (dd, 1H), 0,97 (d, 3H), 1,05 (m, 1H), 1,06 (s, 9H), 1,23 (t, 12H), 3,72 (d, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,98 (d, 1H), 4,75 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,68 (m, 4H)

Preparación 10: Síntesis de {1-[(hidroximetil)-2-metilciclopropil]oxi}-metilfosfonato de diisopropilo

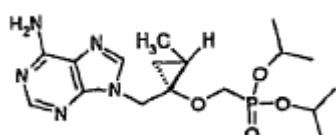


15 El compuesto preparado en la Preparación 9 (3,3 g) se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 3 para obtener 1,7 g del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,03 (t, 1H), 0,95 (dd, 1H), 0,96 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 1,35 (d, 12H), 2,17 (ancho s, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,96 (d, 1H), 4,80 (m, 2H)

ESI: 303 ($M+Na$)⁺, C₁₂H₂₂PO₄

20 **Preparación 11:** Síntesis de ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metilfosfonato de diisopropilo



El compuesto preparado en la Preparación 10 (1,5 g) se disolvió en 50 ml de diclorometano, se añadieron 0,85 ml de trietilamina y 0,84 g de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Para detener la reacción se añadió cloruro de amonio saturado. El producto se extrajo con diclorometano y el extracto de diclorometano se concentró por destilación bajo presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

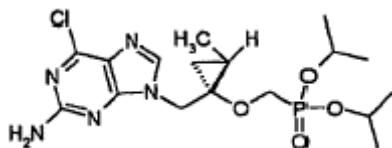
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,42 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,32 (m, 12H), 1,33 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,76 (m, 2H)

10 El metanosulfonato así obtenido (430 mg) se disolvió en 18 ml de dimetilformamida y después se añadieron 57,6 mg (pureza 60%) de hidruro de sodio y 162 mg de adenina. La mezcla de reacción se sometió a refluxo por calentamiento durante 4 horas. Para detener la reacción se añadió cloruro de amonio saturado. El producto se extrajo con acetato de etilo y el extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20/1, v/v) para obtener 201 mg (rendimiento 44%) del compuesto indicado en el título.

15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,53 (t, 1H), 1,13 (d, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,30 (m, 12H), 1,41 (m, 1H), 1,85 (ancho s, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,65 (ancho s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (s, 1H)

ESI: 398 (M+1)⁺, C₁₇H₂₈N₅O₄P

Preparación 12: Síntesis de ({1-[{(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metilfosfonato de diisopropilo



25

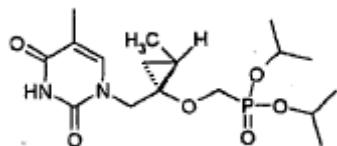
El compuesto preparado en la Preparación 10 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 11, excepto que se utilizó 6-cloroguanina (2-amino-6-cloro-9*H*-purina) en lugar de adenina, para obtener el compuesto indicado en el título.

- 44 -

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,47 (t, J=6,4Hz, 1H), 1,12 (m, 4H), 1,24 (dd, J= 2,8Hz, 6,4Hz, 6H), 1,28 (t, J=6,0Hz, 6H), 1,38 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 5,13 (ancho s, 2H), 8,15 (s, 1H)

ESI: 432 (M+1)⁺, C₁₇H₂₇CIN₅O₄P

5 **Preparación 13:** Síntesis de [(1{[(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]metil}-2-metilciclopropil)oxi]metilfosfonato de diisopropilo

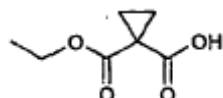


El compuesto preparado en la Preparación 10 se sometió a reacción de
10 acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 11, excepto que se utilizó timina en lugar de adenina, para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,48 (t, 1H), 1,10 (m, 4H), 1,24 (dd, 6H), 1,28 (t, J= 6H), 1,38 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

ESI: 389 (M+1)⁺ C₁₇H₂₉N₂O₆P

Preparación 14: Síntesis de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanoico

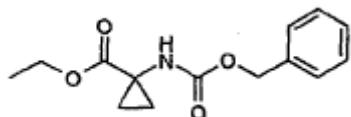


Se hidrolizó dietil 1,1-ciclopropano dicarboxilato (20 g) en NaOH 1N (107 ml) y etanol (220 ml) durante 16 horas y el etanol se eliminó por destilación bajo presión reducida. El material de partida restante se retiró utilizando acetato de etilo y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento del 94%.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1,06 (t, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 4,21 (q, 2H)

ESI: 159 (M+1)⁺ C₇H₁₀O₄

Preparación 15: Síntesis de 1-[(benciloxi)carbonil]amino-ciclopropanoato de etilo



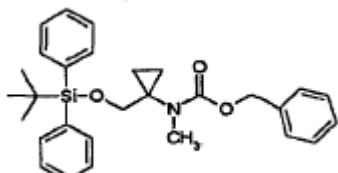
El ácido carboxílico preparado en la Preparación 14 (16 g) se disolvió en 5 diclorometano. Se añadieron gota a gota 10,8 ml de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se destiló bajo presión reducida para obtener cloruro de etoxicarbonil 1,1-ciclopropano carbonilo. Este compuesto, no purificado, se disolvió en 30 ml de dimetilformamida, y la solución resultante se enfrió con 10 agua helada. Se añadieron 36 g de NaN_3 y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se extrajo con 100 ml de agua y 200 ml de dietil éter, y el extracto de éter se concentró para obtener el compuesto crudo, que se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener un compuesto azida.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,28 (t, 3H), 1,54 (m, 4H), 4,19 (q, 2H)

Al compuesto azida así obtenido (13 g) se añadieron gota a gota 11 ml de alcohol bencílico y la mezcla de reacción se calentó a 100°C, con lo que los reactivos reaccionaron enérgicamente entre sí generando gas. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora más, se enfrió a temperatura ambiente y se destiló bajo presión reducida para eliminar el alcohol bencílico. El residuo se purificó mediante columna de gel para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,19 (m, 5H), 1,54 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 5,15 (ancho s, 2H), 7,32 (m, 5H)

25 **Preparación 16: Síntesis de 1-[[t-butil(difenilsilil)oxi]metilciclopropil (metil)carbamato de bencilo**



El carboxilato preparado en la Preparación 15 (13,2 g) se disolvió en dietil éter y a esta solución se añadieron lentamente gota a gota 1,3 g de LiBH₄ disuelto en dietil éter. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se añadieron gota a gota 50 ml de metanol y 5 ml de HCl 1N.

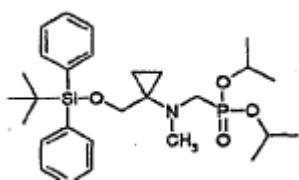
- 5 La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, el precipitado se retiró mediante filtración por succión y el disolvente se eliminó del filtrado por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 1-(hidroximetil)ciclopropilcarbamato de bencilo.

- Este compuesto (9,3 g) se disolvió en diclorometano y se añadieron por orden 4,2 g de imidazol y 13,5 ml de cloruro de t-buitildifenilsililo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 1-({[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopropilcarbamato de bencilo.
- 10 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,71-1,19 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 3,68 (ancho s, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,25-7,45 (m, 11H), 7,62 (d, 4H)

- El carbamato así obtenido (5,5 g) se disolvió en THF, se añadieron gota a gota 3,5 ml de yoduro de metano (MeI) y después se agregó 1 g de NaH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después 20 se extrajo con 100 ml de dietil éter y 100 ml de agua. El extracto de éter se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,78-0,84 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 3,03 (s, 3H), 3,55- 3,80 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,24-7,45 (m, 11H), 7,61 (m, 4H)

- 25 **Preparación 17: Síntesis de [1-({[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopropil)-(metil)amino]metilfosfonato de diisopropilo**



- El carbamato preparado en la Preparación 16 (1,0 g) se disolvió en etanol, se añadieron 100 mg de Pd/C al 10% y la mezcla de reacción se sometió 30 a hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno. Una vez completa la reacción, el

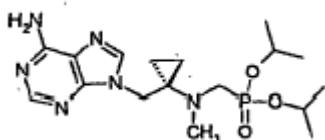
disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 1-({[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)-N-metilciclopropanoamina.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,36 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,57 (s, 5 H), 7,37-7,45 (m, 11H), 7,66 (d, 4H)

La metilciclopropanoamina así obtenida (1,0 g) se disolvió en diclorometano y a esta solución se añadieron gota a gota 1,03 ml de diisopropiletilamina y 1,3 ml de trifluorometanosulfonato de (diisopropilfosforil)metilo. La mezcla de reacción se sometió a reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas y después se extrajo con 100 ml de dietil éter y 100 ml de agua. El disolvente se eliminó del extracto de éter por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,42 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,25 (d, 6H), 1,30 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,25 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,65 (d, 4H)

Preparación 18: Síntesis de (1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil)-(metilamino)metilfosfonato de diisopropilo



El compuesto preparado en la Preparación 17 (0,32 g) se disolvió en metanol y se añadieron gota a gota 1,5 g de fluoruro de amonio. La mezcla de reacción se sometió a reacción bajo agitación a 60°C durante 24 horas y después se eliminó el disolvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener alcohol metilaminodiisopropilmetilfosfona 1,1-ciclopropano etílico.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,56 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,31 (m, 12H), 2,56 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,70 (m, 2H)

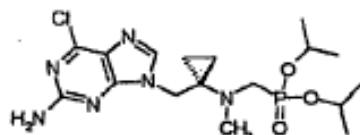
El compuesto así obtenido se sometió a reacción consecutivamente de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 4 y 5 para obtener el compuesto indicado en el título.

- 48 -

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,78 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 1,25 (m, 12H), 2,35 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,58 (s, 1H)

ESI: 397 (M+1)⁺, C₁₇H₂₉N₆O₃P

Preparación 19: Síntesis de (1-[(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}(metil)amino)metilfosfonato de diisopropilo



El compuesto preparado en la Preparación 17 (0,32 g) se disolvió en metanol y se añadieron gota a gota 1,5 g de fluoruro de amonio. La mezcla de reacción se sometió a reacción bajo agitación a 60°C durante 24 horas y 10 después se eliminó el disolvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener alcohol metilaminodiisopropilmethylfosfona 1,1-ciclopropano etílico.

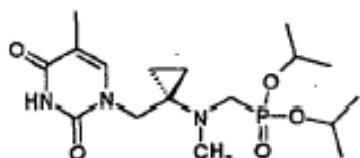
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,56 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,31 (m, 12H), 2,56 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,70 (m, 2H)

15 El compuesto así obtenido se sometió a reacción consecutivamente de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 4 y 6 para obtener el compuesto indicado en el título.

20 ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD): δ: 0,79 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,26 (m, 12H), 2,38 (s, 3H), 2,76 (d, 2H, J=7Hz), 4,11 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 8,02 (s, 1H)

ESI: 431(M+1)⁺, C₁₇H₂₈CIN₆O₃P

Preparación 20: Síntesis de [(1-[(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil)metil]ciclopropil)(metil)amino]metilfosfonato de diisopropilo



El compuesto preparado en la Preparación 17 (0,32 g) se disolvió en metanol y se añadieron gota a gota 1,5 g de fluoruro de amonio. La mezcla de reacción se sometió a reacción bajo agitación a 60°C durante 24 horas y después se eliminó el disolvente mediante destilación bajo presión reducida. El 5 residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener alcohol metilaminodiisopropilmethylfosfona 1,1-ciclopropano etílico.

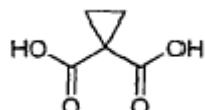
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 0,56 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,31 (m, 12H), 2,56 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,70 (m, 2H)

El compuesto así obtenido se sometió a reacción consecutivamente de 10 acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 4 y 7 para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 0,79 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,31 (m, 12H), 1,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,75 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

Preparación 21: Síntesis de ácido 1,1-ciclopropanodioico

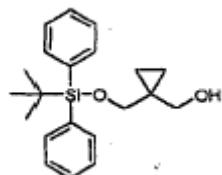
15



En 187 ml de NaOH al 50% se disolvieron 15 g de malonato de dietilo a temperatura ambiente. Después se añadió cloruro de benciltetriamoni (21,3 g) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió 1,2-dibromoetano (12,3 g) a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó 20 durante más de 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo gota a gota ácido sulfúrico concentrado y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se destiló bajo presión reducida para obtener 6,2 g del compuesto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 1,88 (s, 4H)

25 **Preparación 22: Síntesis de [1-({[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopropil]-metanol**



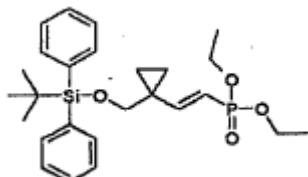
15,3 g de hidruro de litio aluminio (LAH) se disolvieron en 39 g de tetrahidrofurano y después se añadieron lentamente gota a gota 11,7 g del ácido carboxílico preparado en la Preparación 21. La solución de reacción se sometió a refljo durante 17 horas. La reacción se detuvo añadiendo HCl al 10% a 5 temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se destiló bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 8,2 g de compuesto diol.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,56 (s, 4H), 2,22 (s, 2H), 3,63 (s, 4H)

El compuesto así obtenido (400 mg) se disolvió en 12 ml de THF, se 10 añadieron 184 mg de NaH y 1,16 g de cloruro de t-butildifenilsililo (TBDPSCI) y la mezcla resultante se sometió a refljo durante 6 horas. La reacción se detuvo añadiendo 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se destiló bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 1,1 g del compuesto indicado en el título.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,33 (t, 2H), 0,48 (t, 2H), 1,23 (s, 9H), 3,59 (d, 4H), 7,42 (m, 6H), 7,68 (m, 4H)

Preparación 23: Síntesis de (E)-2-[1-({[t-butil(difenilsililo]oxi}metil)-ciclopropil]etenilfosfonato de dietilo



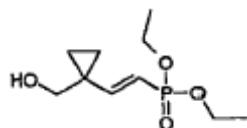
20 El compuesto preparado en la Preparación 22 (2 g) se disolvió en 50 ml de diclorometano y a esta solución se añadieron 1,03 g de N-óxido de N-metilmorfolina y 103 mg de peruretano de tetrapropilamonio (TPAP) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente y la reacción se detuvo 25 añadiendo 20 ml de agua. La solución de reacción se extrajo con diclorometano y el extracto se concentró bajo presión reducida para obtener 2,0 g de compuesto aldehído.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,03 (s, 9H), 1,04 (t, 2H), 1,05 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,64 (m, 4H), 9,10 (s, 1H)

1,7 g de difosfonato de tetraetilmetileno se disolvieron en 60 ml de tetrahidrofurano (THF). A -78°C se añadieron 264 mg de NaH, la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se añadieron 1,9 g del compuesto aldehído arriba obtenido. La solución de reacción se agitó a 5 temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se detuvo añadiendo 20 ml de agua. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y el extracto se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 2,32 g del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,76 (t, 2H), 0,81 (t, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,31 (t, 6H), 3,71 (s, 2H), 4,05 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,64 (d, 4H)
10 ESI: 501 (M+1)⁺, C₂₈H₄₁O₄PSi

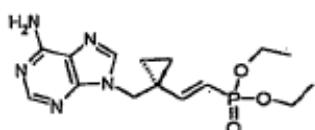
Preparación 24: Síntesis de 2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]etenilfosfonato de dietilo



15 El compuesto preparado en la Preparación 23 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 3 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,76 (t, 2H), 0,81 (t, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,31 (t, 6H), 3,71 (s, 2H), 4,05 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,64 (d, 4H)
20 ESI: 501 (M+1)⁺, C₁₀H₁₉O₄P

Preparación 25: Síntesis de 2-{1-[6-amino-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil}etenilfosfonato de dietilo

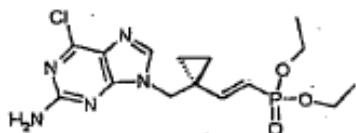


El compuesto preparado en la Preparación 24 se sometió a reacción de 25 acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 4 y 5 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,07 (t, 2H), 1,19 (t, 2H), 1,22 (t, 6H), 3,93 (s, 4H), 4,33 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H)

ESI: 352 (M+1)⁺, C₁₅H₂₂N₅O₃P

5 **Preparación 26: Síntesis de 2-{1-[(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}etenilfosfonato de dietilo**

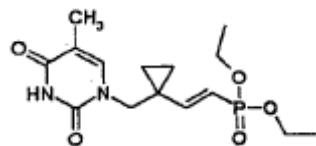


El compuesto preparado en la Preparación 24 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 4 y 6 para obtener el compuesto indicado en el título.

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1,06 (t, 2H), 1,15 (t, 2H), 1,23 (t, 6H), 3,93 (s, 4H), 4,18 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,81 (s, 1H)

ESI: 386 (M+1)⁺, C₁₅H₂₁CIN₅O₃P

15 **Preparación 27: Síntesis de 2-(1-{{[5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]metil}ciclopropil}etenilfosfonato de dietilo**

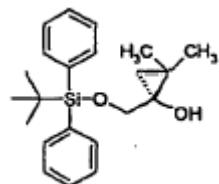


El compuesto preparado en la Preparación 24 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 4 y 7 para obtener el compuesto indicado en el título.

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,93 (t, 2H), 1,01 (t, 2H), 1,24 (t, 6H), 1,92 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,96 (m, 4H), 5,49 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

ESI: 343 (M+1)⁺, C₁₅H₂₃N₂O₅P

Preparación 28: Síntesis de 1-{{[t-butil(difenil)silil]oxi}metil}-2,2-dimetilciclopropanol

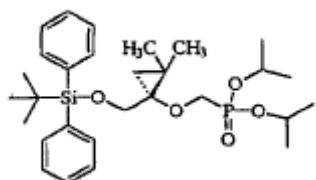


El compuesto indicado en el título se preparó de acuerdo con la descripción incluida en una referencia (véase: Syn. Lett. 07, 1053-1054, 1999), de la siguiente manera: 10 g (29 mmol) de 2-{[t-butyl(difenil)silyl]oxi}acetato de etilo se disolvieron en 100 ml de tetrahidrofuran (THF) y se añadieron 6,0 ml de tetraisopropóxido de titanio. A esta mezcla se añadieron lentamente 37 ml de bromuro de isobutilmagnesio (2,0M en THF) a -10°C, y la solución de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Para detener la reacción se añadieron 50 ml de cloruro de amonio saturado. El tetrahidrofuran (THF) utilizado como disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 500 ml de n-hexano. El extracto de n-hexano se destiló bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 5,0 g del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,25 (d, 1H), 0,51 (d, 2H), 0,99 (s, 3H), 1,07 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 3,71 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 7,41 (m, 6H), 7,70 (m, 4H)

ESI: 355 (M+1)⁺, C₂₂H₃₀O₂Si

Preparación 29: Síntesis de {[1-({[t-butyl(difenil)silyl]oxi}metil)-2,2-dimetilciclopropil]oxi}metilfosfonato de diisopropilo

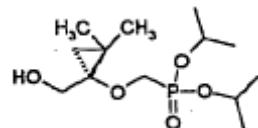


El compuesto preparado en la Preparación 28 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 2 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,29 (d, 1H), 0,60 (d, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,30 (m, 12H), 3,75 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,67 (m, 4H)

ESI: 519 (M+1)⁺, C₂₈H₄₃O₅PSi

Preparación 30: Síntesis de {1-[(hidroximetil)-2,2-dimetilciclopropil]oxi}metilfosfonato de diisopropilo

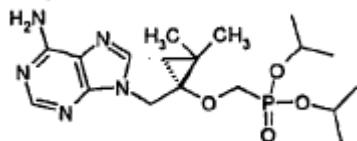


El compuesto preparado en la Preparación 29 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 3 para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,39 (d, 1H), 0,59 (d, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,33 (d, 12H), 3,76 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,76 (m, 2H)

ESI: 295 ($M+1$)⁺, C₁₃H₂₇O₄P

10 **Preparación 31: Síntesis de ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metilfosfonato de diisopropilo**

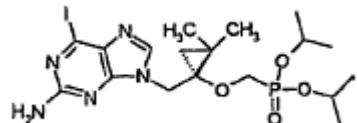


El compuesto preparado en la Preparación 30 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 11 para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ : 0,62 (d, $J=5,9\text{Hz}$, 1H), 0,81 (d, $J=5,9\text{Hz}$, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,23 (m, 15H), 3,72 (dd, $J=15,1$, $11,0\text{Hz}$, 1H), 3,85 (dd, $J=15,1$, $5,5\text{Hz}$, 1H), 4,28 (d, $J=15,1\text{Hz}$, 1H), 4,58 (d, $J=15,1\text{Hz}$, 1H), 4,68 (m, 2H), 5,79 (bs, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,32 (s, 1H)

20 ESI: 412 ($M+1$)⁺, C₁₈H₃₀N₅O₄P

Preparación 32: Síntesis de ({1-[(2-amino-6-yodo-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metilfosfonato de diisopropilo

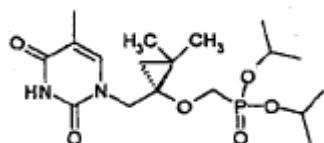


El compuesto preparado en la Preparación 30 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 12, excepto que se utilizó 6-yodoguanina en lugar de 6-cloroguanina, para obtener el compuesto indicado en el título.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ : 0,58 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 0,80 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,24 (m, 8H), 3,72 (dd, $J=13,0$, 11,0Hz, 1H), 3,88 (dd, $J=13,0$, 9,3Hz, 1H), 4,08 (d, $J=15,1\text{Hz}$, 1H), 4,47 (d, $J=15,1\text{Hz}$, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,05 (bs, 1H), 8,10 (s, 1H)

ESI: 538 ($M+1$) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{IN}_5\text{O}_4\text{P}$

- 10 **Preparación 33:** **Síntesis de [(1{[5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]metil}-2,2-dimetilciclopropil)oxi]metil-fosfonato de diisopropilo**

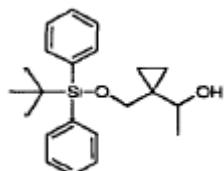


- 15 El compuesto preparado en la Preparación 30 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 13 para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,58 (d, 1H), 0,80 (d, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,24 (dd, 6H), 1,28 (t, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,67 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

- 20 ESI: 403 ($M+1$) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$

- Preparación 34:** **Síntesis de 1-[1-({{[t-butil(difenil)silil]oxi}metil}-ciclopropil]-1-metanol**



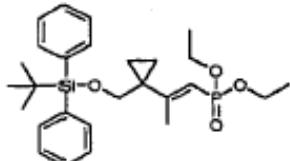
- 25 6 g del compuesto preparado en la Preparación 22 se disolvieron en 150 ml de diclorometano. Después se añadieron 3,0 g de N-óxido y 103 mg de peruretano de tetrapropilamonio (TPAP) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente y se extinguíó añadiendo 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y el extracto se concentró bajo presión reducida para obtener 6,0 g de compuesto aldehído, que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

5 5,23 g del aldehído se disolvieron en 350 ml de THF. La solución se enfrió a -78°C y se añadieron lentamente 10,3 ml de bromuro de metil-magnesio (solución 3,0M), y a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguíó mediante 0,5 ml de agua y 0,5 ml
10 de metanol y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/8, v/v) para obtener 3,57 g del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0,22 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,61 (m, 1H), 1,06 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 3,3 (d, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,9 (d, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,64 (m, 6H)

15 **Preparación 35:** **Síntesis de (*E*)-2-1-[1-({[t-butil(difenil)silil]oxi}metil)-ciclopropil]-1-propenilfosfonato de dietilo**



4 g del compuesto preparado en la Preparación 34 se disolvieron en 10 ml de diclorometano. A esta solución se añadieron 2,1 g de N-óxido de n-
20 morfolina y 209 mg de peruretano de tetrapropilamonio (TPAP) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente y se extinguíó añadiendo 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y el extracto se concentró bajo presión reducida para obtener 4,0 g del compuesto, que se utilizó en la siguiente
25 reacción sin ninguna purificación adicional.

2,7 g de difosfonato de tetraetilmetileno (2,7 g) se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano (THF) a -78°C y se añadieron 4 ml de n-butil-litio. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se añadió 1,0 g del compuesto cetona arriba obtenido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
30 durante 1 hora y se detuvo mediante la adición de 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El

residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 654 mg del compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,58 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 1,20 (t, 6H), 2,09 (d, 3H), 3,59 (s, 2H), 4,05 (m, 4H), 5,61 (d, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,63 (d, 4H)

5 **Ejemplo 1:**

Síntesis de ácido ($\{\text{1-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}\text{oxi}\}$ metil-fosfónico (Compuesto 1)

El compuesto preparado en la Preparación 5 (159 mg) se disolvió en 15 ml de diclorometano. A esta solución se añadieron 1,27 g de bromuro de 10 trimetilsililo y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con agua y el extracto acuoso se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para obtener 0,89 g (rendimiento 90%) del compuesto indicado en el título en forma de un polvo 15 blanco.

$^1\text{H-NMR}(\text{MeOH-d}4)$ δ : 1,02 (d, 4H), 3,95 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)

ESI: 300 ($M+1$) $^+$, $C_{10}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_4\text{P}$

Ejemplo 2:

20 **Síntesis de pivalato de 3-[$\{\text{1-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]cidopropil}\text{oxi}\}$ -metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Compuesto 2)**

El compuesto indicado en el título se preparó de acuerdo con el método dado a conocer en una referencia (véase: J. Med. Chem., 37(12), 1857 (1994) y USP 5,663,159 (1998)).

25 El compuesto preparado en el Ejemplo 1 (1,00 g) se disolvió en 150 ml de dimetilformamida seca y a esta solución se añadieron 2,08 g (7,32 mmol) de N,N'-diciclohexil-4-morfolincarboxamida y 2,75 g (18,3 mmol) de pivalato de clorometilo. Cuando la mezcla de reacción se hizo homogénea después de aproximadamente 1 hora, se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La 30 solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se fraccionó con 50 ml de agua y 50 ml de tolueno para separar la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de tolueno. Las capas

orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: metanol/diclorometano = 1/20, v/v) para obtener 0,59 g (rendimiento 32%) del compuesto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 0,91 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,20 (m, 18H), 1,90 (br s, 2H), 3,90 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,65 (m, 4H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H)
 ESI: 528 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_8\text{P}$

Ejemplo 3:

Síntesis de ácido ({1-[{(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-10 metilfosfónico (Compuesto 3)}

El compuesto preparado en el Ejemplo 1 (1,00 g) se disolvió en 150 ml de dimetilformamida seca y a esta solución se añadieron 2,08 g (7,32 mmol) de N,N'-diciclohexil-4-morfolincarboxamida y 2,75 g (18,3 mmol) de pivalato de clorometilo. Cuando la mezcla de reacción se hizo homogénea después de 15 aproximadamente 1 hora, se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se fraccionó con 50 ml de agua y 50 ml de tolueno para separar la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: metanol/diclorometano = 1/20, v/v) para obtener 0,59 g (rendimiento 32%) del compuesto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ : 1,00 (s, 2H), 1,07 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 9,50 (s, 1H)
 25 ESI: 334 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{CIN}_5\text{O}_4\text{P}$

Ejemplo 4:

Síntesis de ácido ({1-[{(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Compuesto 5)}

El compuesto preparado en el Ejemplo 3 (41 mg) se disolvió en 5 ml de 30 ácido clorhídrico 2N y se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Después se eliminó el agua por destilación bajo presión reducida para obtener 37 mg

(rendimiento 95%) del compuesto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,98 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 9,20 (s, 1H)

5 ESI: 316 (M+1)⁺, C₁₀H₁₄N₅O₅P

Ejemplo 5:

Síntesis de ácido {1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Compuesto 9)

El compuesto preparado en la Preparación 6 (150 mg) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se añadieron 15 mg de paladio/carbono al 5 % y el compuesto se redujo bajo 1 atm de atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Una vez completa la reacción, el paladio/carbono se retiró mediante filtración por succión y el filtrado se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 130 mg del compuesto diisopropilo (ESI: 384 (M+1)⁺, C₁₆H₂₆N₅O₄P). Este compuesto se trató con bromuro de trimetilsililo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 91 mg (rendimiento 90%) del compuesto indicado en el título.

20 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,94 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 3,93 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,74 (s, 1H)

ESI: 300 (M+1)⁺, C₁₀H₁₄N₅O₄P

Ejemplo 6:

Síntesis de pivalato de 3-[{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Compuesto 10)

El compuesto preparado en el Ejemplo 5 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto indicado en el título.

30 ¹H-NMR (CDCl₃-d4) δ: 0,90 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,20 (m, 18H), 3,96 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,65 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 8,69 (s, 1H)

ESI: 528 (M+1)⁺, C₂₂H₃₄N₅O₈P

Ejemplo 7:**Síntesis de ácido ({1-[(2-amino-6-ciclopropilamino-9H-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Compuesto 11)**

El compuesto preparado en la Preparación 6 (200 mg) se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se añadieron 53 ml de trietilamina y 82 mg de ciclopropilamina, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 178 mg (rendimiento 85%) del compuesto de diisopropilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,59 (t, 2H), 0,83 (m, 4H), 1,00 (t, 2H), 1,24 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 3,0 (ancho s, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,71 (ancho s, 2H), 5,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H)

El compuesto así obtenido se trató con bromuro de trimetilsililo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 128 mg (rendimiento 90%) del compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ : 0,86 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 2,90 (ancho s, 1H), 3,93 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 8,43 (ancho s, 1H)

ESI: 355 (M+1^+), $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$

Ejemplo 8:**Síntesis de ácido ({1-[(2-amino-6-etilamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}-oxi)metilfosfónico (Compuesto 13)**

El compuesto preparado en la Preparación 6 (115 mg) se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se añadieron 31 ml de trietilamina y 0,07 ml de etilamina, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 104 mg (rendimiento 89%) del compuesto de diisopropilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,82 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,24 (d, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 3,60 (ancho s, 2H), 3,81 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,65 (m, 4H), 5,50 (ancho s, 1H), 7,78 (s, 1H)

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el
5 mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 75 mg (rendimiento 90%) del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,89 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 3,59 (abcho s, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 9,95 (ancho s, 1H)

ESI: 343 (M+1)⁺, C₁₃H₁₉N₆O₄P

10 **Ejemplo 9:**

Síntesis de ácido [(1-{{[2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il]metil}-ciclopropil}oxi]metilfosfónico (Compuesto 15)

El compuesto preparado en la Preparación 6 (115 mg) se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se añadieron 38,6 ml de trietilamina y 1,74 ml de
15 N,N-dimetilamina, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para
20 obtener 119 mg (rendimiento 81%) del compuesto de diisopropilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,75 (t, 2H), 0,93 (t, 2H), 1,16 (d, 6H), 1,22 (d, 6H), 3,3 (ancho s, 6H), 3,74 (d, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,69 (ancho s, 2H), 7,68 (s, 1H)

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el
25 mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 86 mg (rendimiento 90%) del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,89 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 3,30 (ancho s, 6H), 3,90 (d, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,92 (ancho s, 1H)

ESI: 343 (M+1)⁺, C₁₂H₁₉N₆O₄P

30 **Ejemplo 10:**

Síntesis de ácido [(1-{{[2-amino-6-(isopropilamino)-9H-purin-9-il]metil}-ciclopropil}oxi]metilfosfónico (Compuesto 17)

El compuesto preparado en la Preparación 6 (133 mg) se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se añadieron 0,049 ml de trietilamina y 0,082 ml de 5 isopropilamina, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 95 mg 10 (rendimiento 68%) del compuesto de diisopropilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,83 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 1,28 (m, 18H), 3,79 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,60 (ancho s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,40 (ancho s, 1H), 7,77 (s, 1H)

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el 15 mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 72 mg (rendimiento 91%) del compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ : 0,89 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,34 (d, 6H), 3,30 (ancho s, 1H), 3,90 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 8,01 (ancho s, 1H)

ESI: 357 (M+1^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$

20 **Ejemplo 11:**

Síntesis de ácido ({1-[(2,6-diamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Compuesto 19)

El compuesto preparado en la Preparación 4 (246 mg) y 2,6-diaminopurina se sometieron a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento 25 que en la Preparación 5 para obtener 78,5 mg (rendimiento 29%) del compuesto diisopropilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,85 (t, 2H), 1,00 (t, 2H), 1,25 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,83 (ancho s, 2H), 3,82 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 5,39 (d, 2H), 7,85 (s, 1H)

ESI: 399 (M+1^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 72 mg (rendimiento 91%) del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (DMSO-d₆ + CF₃COOH) δ: 0,70 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 3,58 (d, 2H),
5 4,21 (s, 2H), 8,16 (ancho s, 1H)

ESI: 315 (M+1)⁺, C₁₀H₁₅N₆O₄P

Ejemplo 12:

Síntesis de ácido ({1-[(2-amino-6-etoxy-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Compuesto 23)

10 El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 6 (100 mg) se disolvió en 10 ml de etanol. A esta solución se añadieron 32 ml de trietilamina y 53 mg de metóxido de sodio y la mezcla resultante se sometió a refluxo durante 4 horas. La reacción se detuvo añadiendo 10 ml de agua. La solución de reacción se extrajo con diclorometano y se destiló bajo presión reducida. El 15 residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener un compuesto en el que la posición 6 de guanina había sido sustituida por un grupo etoxi.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,83 (t, 2H), 1,00 (t, 2H), 1,24-1,28 (m, 12H), 1,45 (t, 3H), 3,82 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 7,90 (s, 1H)

20 El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d₄) δ: 0,99 (t, 2H), 1,06 (t, 2H), 1,48 (t, 3H), 3,91 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 9,18 (s, 1H)

25 ESI: 344 (M+1)⁺, C₁₂H₁₈N₅O₅P

Ejemplo 13:

Síntesis de ácido ({1-[(2-amino-6-metil-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Compuesto 25)

Un matraz de 10 ml se secó bajo vacío y se introdujeron poco a poco 53
30 mg (0,238 mmol) de bromuro de zinc bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron gota a gota 2 ml de tetrahidrofurano seco, la temperatura se bajó a

-78°C, se añadieron 0,08 ml (20,2 38 mmol) de metilmagnesio Grignard y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió poco a poco aproximadamente un 10% mol % de tetraquistrifenilfosfina-paladio. Después se añadieron gota a gota 5 a la solución de reacción arriba descrita 50 mg (0,119 mmol) del compuesto preparado en la Preparación 6 en 1 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se calentó durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación bajo presión reducida, el residuo se combinó con agua y acetato de etilo y la capa orgánica se concentró por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó 10 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 90/10, v/v) para obtener 20 mg (rendimiento 42%) del compuesto diisopropilo.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,95 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 1,17 (d, 6H), 1,23 (d, 6H), 2,59 (s, 3H), 4,02 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 8,12 (s, 1H)

15 ESI: 398 (M+1)⁺, C₁₇H₂₈N₅O₄P

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 8,0 mg (rendimiento 50%) del compuesto indicado en el título.

19 ¹H-NMR (D₂O) δ: 0,87 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 8,25 (s, 1H)

ESI: 314 (M+1)⁺, C₁₁H₁₆N₅O₄P

Ejemplo 14:

Síntesis de ácido [(1-{{[5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Compuesto 31)]

25 El compuesto preparado en la Preparación 7 (19 mg) se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 14 mg (rendimiento 95%) del compuesto indicado en el título.

ESI: 291 (M+1)⁺, C₁₀H₁₁N₂O₆P

29 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,82 (t, 2H), 0,97 (t, 2H), 1,87 (s, 3H), 3,83 (d, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,55 (s, 1H)

Ejemplo 15:

Síntesis de ácido [(1-{[2-amino-6-(4-morfolinil)-9H-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Compuesto 37)

El compuesto preparado en la Preparación 6 (134 mg) se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se añadieron 0,049 ml de trietilamina y 0,085 ml de 5 morfolina, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 66 mg 10 (rendimiento 44%) del compuesto diisopropilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,83 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 1,24 (d, 6H), 1,30 (d, 6H), 3,79 (m, 6H), 4,18 (s, 2H), 4,21 (ancho s, 4H), 4,67 (m, 2H), 4,80 (br s, 2H), 7,78 (s, 1H)

ESI: 469 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5\text{P}$

15 El compuesto así obtenido se trató con cloruro de trimetilsililo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 49 mg (rendimiento 91%) del compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-d}4$) δ : 0,89 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,40 (ancho s, 6H), 7,87 (s, 1H)

20 ESI: 384 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_5\text{P}$

Ejemplo 16:**Síntesis de ácido [(1-{[2-amino-6-(1-piperidinil)-9H-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Compuesto 39)**

El compuesto preparado en la Preparación 6 (154 mg) se disolvió en 20 25 ml de etanol. A esta solución se añadieron 0,049 ml de trietilamina y 0,11 ml de piperidina, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de 30 gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 123 mg (rendimiento 72%) del compuesto diisopropilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,80 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 1,22 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 1,63 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 3,78 (d, 2H), 4,14 (s, 6H), 4,54 (ancho s, 2H), 4,65 (m, 2H), 7,72 (s, 1H)

ESI: 467 (M+1)⁺, C₂₁H₃₅N₆O₄P

5 El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 87 mg (rendimiento 91%) del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,89 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,90 (d, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,43 (ancho s, 4H), 7,89 (s, 1H)

10 ESI: 383 (M+1)⁺, C₁₅H₂₃N₆O₄P

Ejemplo 17:

Síntesis de ácido [(1-{[2-amino-6-(4-metil-1-piperazinil)-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Compuesto 41)

El compuesto preparado en la Preparación 6 (128 mg) se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se añadieron 0,10 ml de 4-metil-1-piperazina y la mezcla resultante se calentó bajo refluxo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 123 mg (rendimiento 83%) del compuesto diisopropilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,80 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 1,21 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,78 (d, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,22 (ancho s, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 7,73 (s, 1H)

25 ESI: 482 (M+1)⁺, C₂₁H₃₆N₇O₄P

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 87 mg (rendimiento 85%) del compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,89 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,91 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,89 (m, 2H), 5,70 (ancho, 2H), 7,91 (s, 1H)

ESI: 398 (M+1)⁺, C₁₅H₂₄N₇O₄P

Ejemplo 18:**Síntesis de ácido [(1-{{2-amino-6-(1-pirrolidinil)-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Compuesto 43)**

El compuesto preparado en la Preparación 6 (122 mg) se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se añadieron 0,07 ml de pirrolidina y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después se añadió agua para detener la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1, v/v) para obtener 110 mg (rendimiento 83%) del compuesto de diisopropilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,78 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,20 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,00 (ancho s, 4H), 3,60 (ancho, 3H), 3,78 (d, 2H), 4,09 (ancho, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 7,69 (s, 1H)

15 ESI: 453 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener 76 mg (rendimiento 85%) del compuesto indicado en el título.

19 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-d}4$) δ : 0,94 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,91 (d, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,70 (ancho, 2H), 8,42 (s, 1H)

ESI: 369 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$

Ejemplo 19:**Síntesis de 3-metilbutanoato de 3-[(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil)oxi]metil]-9-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfadec-1-ilo**

25 **(Compuesto 74)**

El compuesto preparado en el Ejemplo 5 (100 mg) se disolvió en dimetilformamida (2 ml) y después se somete a reacción con 3-metilbutirato de clorometilo en presencia de trietilamina (3 equivalentes) a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento del 41%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,89 (t, 2H), 0,94 (d, 12H), 1,04 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,22 (d, 4H), 3,97 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,65 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H)

ESI: 527 (M+1)⁺, C₂₃H₃₅N₄O₈P

5 **Ejemplo 20:**

Síntesis de butirato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfadec-1-ilo (Compuesto 75)

El compuesto preparado en el Ejemplo 5 se sometió a reacción con butirato de clorometilo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el 10 Ejemplo 19 a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento del 24%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (t, 2H), 0,92 (d, 6H), 1,60 (m, 4H), 2,32 (t, 4H), 3,96 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,62 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H)

15 ESI: 499 (M+1)⁺, C₂₁H₃₁N₄O₈P

Ejemplo 21:

Síntesis de 2-metilpropanoato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxi)metil]-8-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Compuesto 78)

20 El compuesto preparado en el Ejemplo 5 se sometió a reacción con isobutirato de clorometilo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19 a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento del 21%.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,84 (t, 2H), 0,97 (t, 2H), 1,11 (d, 12H), 2,52 (m, 2H), 3,91 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,58 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,61 (s, 1H)

ESI: 499 (M+1)⁺, C₂₁H₃₁N₄O₈P

Ejemplo 22:

Síntesis de pirrolidincarboxilato de 3-[({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-3,7-dioxo-7-(1-pirrolidinil)-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfahept-1-ilo (Compuesto 80)

El compuesto preparado en el Ejemplo 5 se sometió a reacción con 1-pirrolidincarboxilato de clorometilo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19 a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento del 35%.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,82 (t, 2H), 0,87 (m, 8H), 0,98 (t, 2H), 1,57 (d, 4H), 2,26 (t, 4H), 3,91 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,57 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,62 (s, 1H)

ESI: 553 (M+1)⁺, C₂₃H₃₃N₆O₈P

Ejemplo 23:

Síntesis de 1-piperidincarboxilato de 3-[({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-3,7-dioxo-7-(1-piperidinil)-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfahept-1-ilo (Compuesto 81)

El compuesto preparado en el Ejemplo 5 se sometió a reacción con 1-piperidincarboxilato de clorometilo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19 a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento del 39%.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,86 (t, 2H), 1,02 (t, 2H), 1,47-1,58 (brm, 12H), 3,40 (brm, 8H), 3,99 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,69 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H)

25 ESI: 581 (M+1)⁺, C₂₅H₃₇N₆O₈P

Ejemplo 24:

Síntesis de 4-morfolincarboxilato de 3-[({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-7-(4-morfolinil)-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfahept-1-ilo (Compuesto 82)

30 El compuesto preparado en el Ejemplo 5 se sometió a reacción con 4-morfolincarboxilato de clorometilo de acuerdo con el mismo procedimiento que

en el Ejemplo 19 a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento del 40%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,89 (t, 2H), 1,03 (t, 2H), 3,47 (brm, 8H), 3,65 (brm, 8H), 4,00
5 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,70 (m, 4H), 8,07 (s, 1H), 8,69 (s, 1H)

ESI: 586 (M+1)⁺, C₂₃H₃₃N₆O₁₀P

Ejemplo 25:

Síntesis de ácido {[1-(2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il]metil)ciclopropiloxi}metilfosfónico (Compuesto 66)

10 El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 6 (4,86 g) se disolvió en 85 ml de metanol y se añadieron 1,4 g de trietilamina y 2,9 g de 4-metiltiocresol. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 horas. La reacción se detuvo añadiendo 20 ml de agua y el metanol se eliminó por destilación bajo presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con 15 diclorometano y se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener un compuesto en el que la posición 6 de guanina había sido sustituida por un grupo 4-metilfeniltio.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,84 (t, 2H), 1,02 (t, 2H), 1,25-1,31 (m, 12H), 2,40 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 8,00 (s, 1H)

20 El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 y después se recristalizó a partir de una mezcla metanol-dietil éter (1/20, v/v) para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,98 (t, 2H), 1,06 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 4,48
25 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 9,05 (s, 1H)

ESI: 421 (M+1)⁺, C₁₈H₂₁N₄O₄PS

Ejemplo 26:

Síntesis de pivalato de 3-({[1-(2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il]metil)ciclopropiloxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-

30 **1-ilo (Compuesto 68)**

El ácido metilfosfónico preparado en el Ejemplo 25 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,82 (t, 2H), 0,98 (t, 2H), 1,18 (s, 18H), 2,36 (s, 3H), 3,93 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,60 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,88 (s, 1H)

ESI: 649 (M+1)⁺, C₃₀H₄₁N₄O₈PS

Ejemplo 27:

Síntesis de ácido {[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}metilfosfónico (Compuesto 96)

El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 6 (4,86 g) se disolvió en 85 ml de metanol y se añadieron 1,4 g de trietilamina y 2,9 g de 4-metoxitiocresol. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 horas. La reacción se detuvo añadiendo 20 ml de agua y el metanol se eliminó por destilación bajo presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener un compuesto en el que la posición 6 de guanina había sido sustituida por un grupo 4-metoxifeniltio. El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 y después se recristalizó a partir de una mezcla metanol-dietil éter (1/20, v/v) para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4): δ: 0,77 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,09 (s, 1H)

ESI: 438 (M+1)⁺, C₁₇H₂₀N₅O₅PS

Ejemplo 28:

Síntesis de ácido {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)-ciclopropil]oxi}metilfosfónico (Compuesto 95)

El compuesto preparado en la Preparación 6 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 27, excepto que se utilizó 4-nitrocresol en lugar de 4-metoxitiocresol, para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4): δ: 0,86 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 3,82 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,72 (s, 1H)

ESI: 453 (M+1)⁺, C₁₆H₁₇N₆O₆PS

Ejemplo 29:

5 **Síntesis de ácido {[1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi]metilfosfónico (Compuesto 97)**

El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 12 se sometió a reacción consecutivamente de acuerdo con el mismo procedimiento que en los Ejemplos 3 y 4 para obtener el compuesto indicado en el título.

10 ¹H-NMR (MeOH-d4): δ: 0,73 (t, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,21 (d, 3H), 1,38 (t, 1H), 1,48 (m, 1H), 3,85 (t, 1H), 3,96 (t, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 9,12 (s, 1H)

Ejemplo 30:

Síntesis de ácido {[1-[(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi]metilfosfónico (Compuesto 99)

15 El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 12 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto indicado en el título.

20 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,67 (t, 1H), 1,13 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,00 (s, 1H)

ESI: 452 (M+1)⁺, C₁₈H₂₂N₅O₅PS

Ejemplo 31:

Síntesis de ácido {[1-[(2-amino-[6-(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi]metilfosfónico (Compuesto 101)

25 El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 12 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 25 para obtener el compuesto indicado en el título.

30 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,68 (t, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 9,05 (s, 1H)

ESI: 436 ($M+1$)⁺, C₁₈H₂₂N₅O₄PS

Ejemplo 32:

Síntesis de ácido {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Compuesto 100)

5 El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 12 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28 para obtener el compuesto indicado en el título.

10 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,49 (t, 1H), 0,93 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 9,10 (s, 1H)

ESI: 467 ($M+1$)⁺, C₁₇H₁₉N₆O₆PS

Ejemplo 33:

Síntesis de ácido ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Compuesto 103)

15 El derivado de adenina preparado en la Preparación 11 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título.

20 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,64 (t, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 1,43 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)

ESI: 314 ($M+1$)⁺, C₁₁H₁₆N₅O₄P

Ejemplo 34:

Síntesis de bis{[(*t*-butoxicarbonil)oxi]metil} ({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato (Compuesto 69)

25 El compuesto preparado en el Ejemplo 5 (187 mg) se mezcló con 6 ml de N-metil-2-pirrolidona y se añadieron 300 mg de trietilamina y 150 mg de *t*-butilcarbonato de clorometilo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se destiló

bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,86 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 1,47 (s, 18H), 4,01 (d, 4H), 4,22 (s, 2H), 5,00 (ancho s, 2H), 5,61 (m, 4H), 7,99 (s, 1H), 8,69 (s, 1H)

5 ESI: 344 (M+1)⁺, C₂₂H₃₄N₅O₁₀P

Ejemplo 35:

Síntesis de bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} ({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato (Compuesto 70)

El compuesto preparado en el Ejemplo 5 (100 mg) se mezcló con 5 ml de
10 N-metil-2-pirrolidona y se añadieron 110 mg de trietilamina y 150 mg de
isopropilcarbonato de clorometilo. La solución de reacción se agitó a 50 durante
4 horas. La reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de agua y la mezcla de
reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se destiló bajo presión
reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el
15 compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (s, 2H), 1,06 (s, 2H), 1,29 (d, 2H), 1,31 (d, 2H), 4,01 (d,
4H), 4,21 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 5,01 (ancho s, 2H), 5,64 (m, 4H), 7,99 (s, 1H),
8,69 (s, 1H)

ESI: 532 (M+1)⁺, C₂₀H₃₀N₅O₁₀P

20 **Ejemplo 36:**

Síntesis de ácido ({1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metilfosfónico (Compuesto 146)

El compuesto preparado en la Preparación 32 se sometió a reacción
consecutivamente de acuerdo con el mismo procedimiento que en los Ejemplos
25 1 y 4 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,78 (d, 1H), 0,82 (d, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 3,90
(d, 1H), 3,91 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 9,12 (s, 1H)

ESI: 344 (M+1)⁺, C₁₂H₁₈N₅O₅P

Ejemplo 37:

Síntesis de ácido (<{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}-oxi)metilfosfónico (Compuesto 147)

El compuesto preparado en la Preparación 32 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 para obtener un compuesto en el que la posición 6 de guanina había sido reducida mediante hidrógeno.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,60 (d, 1H), 0,82 (d, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,22 (m, 15H), 3,73 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,98 (ancho s, 2H), 8,09 (s, 1H), 9,67 (s, 1H)

10 El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,74 (d, 1H), 0,81 (d, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 3,91 (d, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,74 (s, 1H)

15 ESI: 328 (M+1)⁺, C₁₂H₁₈N₅O₄P

Ejemplo 38:

Síntesis de ácido (<{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}-oxi)metilfosfónico (Compuesto 148)

El compuesto preparado en la Preparación 31 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,77 (d, 1H), 0,79 (d, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 3,90 (d, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,51 (s, 1H)

ESI: 328 (M+1)⁺, C₁₂H₁₈N₅O₄P

25 **Ejemplo 39:**

Síntesis de ácido (*E*)-2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}etenilfosfónico (Compuesto 130)

El compuesto preparado en la Preparación 26 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener un derivado de ácido fosfónico.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 1,07 (t, 2H), 1,33 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 5,76 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 9,18 (s, 1H)

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 para obtener el compuesto indicado
5 en el título.

¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 1,08 (t, 2H), 1,34 (t, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 9,11 (s, 1H)

ESI: 312 (M+1)⁺, C₁₁H₁₄N₅O₄P

Ejemplo 40:

- 10 **Síntesis de ácido 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Compuesto 139)**

El compuesto preparado en la Preparación 26 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto indicado en el título.

- 15 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,58 (t, 2H), 0,85 (t, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 5,78 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,75(s, 1H)

ESI: 298 (M+1)⁺, C₁₁H₁₆N₅O₃P

Ejemplo 41:

- 20 **Síntesis de ácido (*E*)-2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etenil-fosfónico (Compuesto 132)**

El compuesto preparado en la Preparación 25 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título.

- 25 ¹H-NMR (MeOH-d4) δ: 0,94 (t, 2H), 1,20 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 5,63 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,31 (s, 1H)

ESI: 296 (M+1)⁺, C₁₁H₁₄N₅O₃P

Ejemplo 42:

- Síntesis de ácido 2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Compuesto 140)**

El compuesto preparado en la Preparación 25 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto indicado en el título.

10 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d4) δ: 0,58 (t, 2H), 0,87 (t, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 4,24
5 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H)

ESI: 298 (M+1) $^+$, C₁₁H₁₆N₅O₃P

Ejemplo 43:

Síntesis de ácido 2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-etilfosfónico (Compuesto 138)

10 El compuesto preparado en la Preparación 26 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para obtener un compuesto en el que la posición 6 de guanina había sido sustituida por un grupo etoxi.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1,00 (t, 2H), 1,10 (t, 2H), 1,16-1,21 (m, 9H), 3,90 (m, 4H),
4,01 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,58 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H)

El compuesto así obtenido (80 mg) se disolvió en metanol y se sometió a reacción bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia de 20 mg de Pd/C 10% para obtener un compuesto en el que el enlace doble había sido reducido.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 0,49 (t, 2H), 0,66 (t, 2H), 1,21 (t, 6H), 1,42 (m, 2H), 2,01 (m,
2H), 3,99 (m, 6H), 4,96 (s, 2H), 7,59 (s, 1H)

El compuesto así obtenido se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título.

25 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d4) δ: 0,60 (t, 2H), 0,87 (t, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 4,16
(s, 2H), 9,12 (s, 1H)

ESI: 314 (M+1) $^+$, C₁₁H₁₆N₅O₄P

Ejemplo 44:

Síntesis de ácido 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propil-fosfónico (Compuesto 144)

El compuesto preparado en la Preparación 35 se sometió a reacción consecutivamente de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 24 y 26 y el Ejemplo 5 para obtener el compuesto indicado en el título.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d4) δ : 0,62-0,77 (m, 4H), 1,04 (d, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,74 (s, 1H)

ESI: 312 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$

Ejemplo 45:

- 10 **Síntesis de ácido (*E*)-2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-1-propenilfosfónico (Compuesto 137)**

El compuesto preparado en la Preparación 35 se sometió a reacción consecutivamente de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 24 y 25 y el Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d4) δ : 0,86 (t, 2H), 1,10 (t, 2H), 2,19 (d, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,23 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37(s, 1H)

ESI: 310 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$

Ejemplo 46:

- 20 **Síntesis de ácido 2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propil-fosfónico (Compuesto 143)**

El compuesto preparado en la Preparación 35 se sometió a reacción consecutivamente de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Preparaciones 24 y 25 y el Ejemplo 5 para obtener el compuesto indicado en el título.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d4) δ : 0,65 (t, 2H), 0,78 (t, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 1,53 (s, 1H), 1,90 (m, 1H), 4,3 (q, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H)

ESI: 312 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$

Ejemplo 47:

- 30 **Síntesis de ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Compuesto 48)**

Al ácido metilfosfónico preparado en el Ejemplo 1 (150 mg) se añadió diclorometano gota a gota, después se añadieron gota a gota 0,73 ml de *N,N*-diethyltrimetilsililamina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió cloruro de oxalilo (0,15 ml) y 2 gotas de 5 dimetilformamida al recipiente de reacción. La mezcla se agitó durante otras 2 horas y el disolvente se retiró por destilación bajo presión reducida. Al residuo se añadieron 10 ml de piridina y 2 ml de trifluoroetanol, que se sometió después a reacción bajo agitación durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice 10 para obtener el compuesto indicado en el título.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,02 (m, 4H), 4,30 (d, 2H), 4,53 (m, 6H), 8,40 (s, 1H), 8,46 (s, 1H)

ESI: 464 [M+H]⁺: C₁₄H₁₆F₆N₅O₄P

Ejemplo 48:

15 **Síntesis de ({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Compuesto 49)**

El compuesto preparado en el Ejemplo 5 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 47 para obtener el compuesto indicado en el título.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 4,07 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,33 (m, 4H), 5,06 (ancho s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,68 (s, 1H)

ESI: 464 [M+H]⁺, C₁₄H₁₆F₆N₅O₄P

Ejemplo 49:

25 **Síntesis de [1-({2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfani]-9*H*-purin-9-il}metil)ciclopropil]oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Compuesto 62)**

El compuesto preparado en el Ejemplo 25 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 47 para obtener el compuesto indicado en el título.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,33 (m, 4H), 4,76 (ancho s, H), 7,22 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,82 (s, 1H)

ESI: 586 [M+H]⁺, C₂₁H₂₂F₆N₅O₄PS

Ejemplo 50:**Síntesis de [(1-{[2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]-metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Compuesto 45)**

El compuesto preparado en el Ejemplo 4 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 47 para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 7,69 (s, 1H)

MW=478 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$

Ejemplo 51:**Síntesis de (1-{[2-amino-6-ciclopropilamino-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Compuesto 50)**

El compuesto preparado en el Ejemplo 7 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 47 para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,60 (ancho s, 2H), 0,84 (ancho s, 4H), 1,01 (m, 2H), 2,98 (br.s, 1H), 4,05 (d, 2H), 4,14 (m, 4H), 4,70 (br.s, 2H), 5,67 (ancho.s, 1H), 7,60 (s, 1H)

ESI: 519, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$

Ejemplo 52:**Síntesis de ácido ({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Compuesto 98)**

El derivado de 6-cloroguanina preparado en la Preparación 12 se sometió a reacción de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto indicado en el título.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d4) δ : 0,68 (t, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,21 (d, 3H), 1,42 (t, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,97 (t, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,73 (s, 1H)

ESI: 314 ($\text{M}+1$) $^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4\text{P}$

El compuesto de la presente invención muestra un potente efecto farmacológico con respecto a una línea celular de la hepatitis B, HepG2.2.15, y un ratón transgénico muy utilizado para el desarrollo de un agente terapéutico contra la hepatitis B, cuando se administra por vía intravenosa u oral. A 5 continuación se describen los procedimientos experimentales y sus resultados.

Experimento 1

Medición y análisis del efecto inhibidor contra el virus de la hepatitis B (**VHB**)

(1) Cultivo celular y tratamiento con fármacos

Una célula HepG2.2.15 (M. A. Shells y col., P.N.A.S. 84, 1005(1987)), 10 una línea celular de hepatocarcinoma que produce el virus de la hepatitis B, se cultivó en medio DMEM (GIBCO BRL, #430-2200) que contenía un 10% de FBD (suero bovino fetal, GIBCO BRL, #16000-044), un 1% de ABAM (antibiótico-antimicótico, GIBCO BRL, #16000-028) y 400 µg/ml de geneticina (Sigma, #G- 15 9516) en un matraz T-75 bajo las condiciones de incubación 5% CO₂ y 37°C, por división, en una relación de 1:3 en un intervalo de 3 días. Las células se 20 distribuyeron en una placa de 96 pocillos en una cantidad de 4 x 10⁴/pocillo y después, cuando se alcanzó una densidad celular de un 80-90%, el medio antiguo se cambió por 200 µl de medio DMEM que contenía un 2% de FBS, un 1% de ABAM y 400 µg/ml de geneticina. La solución de fármaco se diluyó 25 secuencialmente 5 veces en cada caso, de 100M a 0,16M. Para reducir al mínimo la posibilidad de errores experimentales, cada tratamiento se repitió 2-3 veces con los fármacos respectivos. El medio se cambió cada dos días. Diez días después del tratamiento con el fármaco, se recogieron 100 µl del medio y se determinó el grado de inhibición de la replicación viral por fármacos mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) cuantitativa.

(2) Determinación de la citotoxicidad

Después de recoger 100 µl del medio el décimo día de tratamiento con el fármaco, se añadieron a cada pocillo 7,5 mg/ml de MTT (Thiazolyl Blue Tetrazolium Broide, Amresco, #0793-5G) en una cantidad de 30 µl/pocillo y cada 30 célula se cultivó durante 2 horas en una incubadora 5% CO₂ a 37°C. La solución se desechó y a cada pocillo se le añadió una solución de isopropanol que contenía un 10% de Triton X-100 y 0,4 µl de c-HCl en una cantidad de 120 µl/pocillo. Las células así teñidas se transfirieron a la solución de isopropanol

mediante agitación durante 2 horas. Mediante Elisa Reader se midió la absorbancia a 540 nm.

(3) Estimación por PCR del efecto inhibidor en la replicación del virus de la hepatitis B

5 El grado de inhibición por fármacos de la replicación del virus de la hepatitis B se determinó utilizando la solución de cultivo celular recogida el décimo día después del tratamiento con el fármaco. La solución de cultivo celular tratada con cada fármaco se diluyó diez veces con agua destilada y se sometió a un tratamiento previo para destruir las células calentándolas durante
10 15 minutos a 95°C. Para la amplificación por PCR del fragmento genético de aproximadamente 320 pb, como cebador de extremo 5' y de extremo 3' se utilizaron la posición de base 2001 que se conserva en todas las subcepas del virus de la hepatitis B y la posición de base 2319 que se encuentra entre el gen antígeno de núcleo y el gen de polimerasa, respectivamente. Después se
15 cuantificó la cantidad de ADN genómico del virus de la hepatitis B y en base a ésta se determinó el efecto inhibidor de los fármacos en la replicación del virus de la hepatitis B.

En primer lugar, la solución de cultivo celular del virus de la hepatitis B que no había sido tratada con fármaco se diluyó secuencialmente y se amplificó
20 a través de PCR. El ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa 2% y se tiñó con bromuro de etidio (EtBr) para analizarlo mediante IS-1000 (Innotech Scientific Corporation) Digital Imaging System. Después se llevaron a cabo análisis de la solución de cultivo celular tratada con fármaco utilizando la dilución en la medida en que se mantenía la linealidad. El ADN
25 obtenido del grupo tratado con el fármaco se amplificó mediante el mismo método PCR, se sometió a electroforesis en gel de agarosa 2%, se tiñó con bromuro de etidio y se analizó mediante IS-1000. El grado de inhibición de la replicación viral mediante los fármacos se cuantificó calculando la relación entre el grupo de ensayo y el grupo control. La Tabla 8 resume el efecto inhibidor
30 (actividad farmacéutica y toxicidad) de los compuestos típicos de la presente invención.

Tabla 8

COMP. N°	EC50 (μ M) en VHB	CC50 (μ M) en HepG2.2.15
PMEA (Compuesto Comparativo)	5,0	>500
1	>1,0	>1.000
2	>0,1	>1.000
3	>0,5	>1.000
5	>0,1	>1.000
9	>0,3	>1.000
10	>0,08	>1.000
11	>20	>1.000
13	>1,0	>1.000
15	>0,8	>1.000
17	>0,5	>1.000
19	>0,3	>1.000
23	>0,1	>1.000
25	>5,0	>1.000
31	>50	>1.000
37	>5,0	>1.000
41	>1,0	>1.000
45	>0,5	>1.000
46	>1,0	>1.000
62	>0,5	>1.000
66	>0,1	>1.000
69	>1,0	>1.000
95	>0,5	>1.000
97	>0,05	>1.000
98	>1,0	>1.000
99	>5,0	>1.000
100	>0,05	>1.000
101	>0,1	>1.000

Como se puede observar en los resultados de la Tabla 8, el compuesto 5 de acuerdo con la presente invención muestra una actividad de 4 a 10 veces

mayor que la del compuesto comparativo PMEA que está en la Fase III de los ensayos clínicos.

Experimento 2

Ensayo farmacológico en ratones transgénicos (ratón T/G)

- 5 Los compuestos se administraron por vía subcutánea y vía oral en los siguientes ensayos con animales.

Los compuestos de ensayo se administraron a ratones transgénicos VHB de 4-5 semanas de edad, obtenidos de ratones de cepa FVB de acuerdo con un método descrito en una referencia (véase Jone D. Morrey, Kevin W. Bailey, 10 Brent E. Korba, Robert W. Sidwell, "Utilization of transgenic mice replicating high levels of hepatitis B virus for antiviral evaluation of lamivudine" Antiviral research, 1999, 42, 97-108), por vía subcutánea durante 9 días en una cantidad de 10 mg/kg/día y por vía oral durante 9 días en una cantidad de 10,2 y 0,4 mg/kg/día, una vez al día, respectivamente (se utilizó la misma cantidad de machos y 15 hembras). Después se extrajo sangre de la cola del ratón y se obtuvieron 5 µl de suero. A este suero se añadieron 15 ml de sol Genereleaser, que después se sometió a tratamiento previo a diferentes temperaturas. Después se obtuvo ADN de VHB de la solución pretratada. El ADN se amplificó mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) en presencia de 4 µl de 10 x tampón (Perkin Elmer), 20 0,8 µl de cNTP 10 mM, 500 ng de los mismos cebadores de VHB utilizados en el Experimento 1, 1,125 mM de MgCl₂, DMSO y Taq polimerasa. La cantidad de ADN de VHB se analizó por electroforesis para evaluar el efecto farmacológico del compuesto de la presente invención. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 9. En la siguiente Tabla 9, "ratones que muestran efecto 25 farmacológico" se refiere a los ratones cuya sangre no contiene ADN de VHB.

Tabla 9

COMP. Nº	Cantidad (mg/kg/día)	Resultado*	Administración
23	10	4/4	subcutánea
66	10	4/4	subcutánea
97	10	4/4	subcutánea
95	10	3/4	subcutánea
98	10	4/4	subcutánea
PMEA dipivoxil	2	1/3	oral

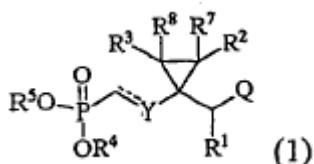
COMP. Nº	Cantidad (mg/kg/día)	Resultado*	Administración
PMEA dipivoxil	0,4	1/6	oral
10	2	4/4	oral
10	0,4	5/6	oral

*El resultado significa “número de ratones que muestran efecto farmacológico / número total de ratones”

Como se puede observar en la anterior Tabla 9, el compuesto de la presente invención administrado por vía oral o subcutánea muestra un potente efecto terapéutico contra la hepatitis B en los animales de ensayo. En particular, 5 dado que el compuesto de la presente invención es superior al compuesto comparativo PMEA, que está en la Fase III de los ensayos clínicos, es de esperar que el compuesto de la presente invención pueda ser utilizado de forma muy eficaz para el tratamiento de la hepatitis B.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de fosfonato nucleósido acíclico representado por la siguiente fórmula (1):



5

en la que

— representa un enlace simple o un enlace doble;

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 y R^8 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C_1-C_7), alquenilo(C_2-C_6), alquilamino(C_1-C_5), aminoalquilo(C_1-C_5) o alcoxi(C_1-C_5);

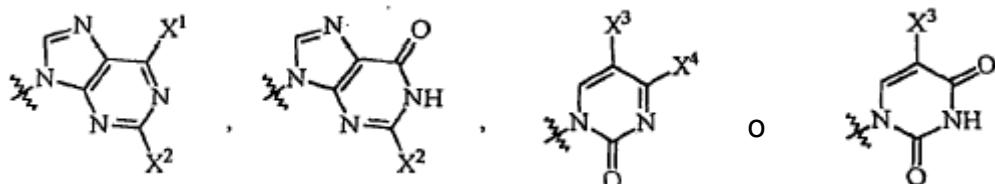
15 R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o representan alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno (en particular flúor), alcoxi(C_1-C_4), fenoxi, fenilalcoxi(C_7-C_{10}) y aciloxi(C_2-C_5), o representa acilo(C_1-C_7), arilo(C_6-C_{12}) o carbamoílo opcionalmente sustituido, o representa $-(CH_2)_m-OC(=O)-R^6$, donde m representa un número entero de 1 a 12 y R^6 representa alquilo(C_1-C_{12}), alquenilo(C_2-C_7), alcoxi(C_1-C_5), alquilamino(C_1-C_7), di(alquil(C_1-C_7))amino, cicloalquilo(C_3-C_6), o un heterociclo de 3 a 6 miembros que incluye 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno;

20

Y representa $-O-$, $-S-$, $-CH(Z)-$, $=C(Z)-$, $-N(Z)-$, $=N-$, $-SiH(Z)-$ o $=Si(Z)-$, donde Z representa hidrógeno, hidroxilo o halógeno, o representa alquilo(C_1-C_7), alcoxi(C_1-C_5), alilo, hidroxialquilo(C_1-C_7), aminoalquilo(C_1-C_7) o fenilo;

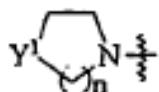
25

Q representa un grupo con la siguiente fórmula:



donde

5 X^1, X^2, X^3 y X^4 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, amino, hidroxilo o halógeno, o representan alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₅), alilo, hidroxialquilo(C₁-C₇), fenilo o fenoxi, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro o alcoxi(C₁-C₅), o representa ariltio(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con nitro, amino, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₄), o representa arilamino(C₆-C₁₂), alquilamino(C₁-C₇), di(alquil(C₁-C₇))amino, cicloalquilamino(C₃-C₆) o una estructura



10 en la que n representa un número entero igual a 1 ó 2 e Y¹ representa O, CH₂ o N-R (R representa alquilo(C₁-C₇) o arilo(C₆-C₁₂)); una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

- 15 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido sulfúrico, de ácido metanosulfónico o de un hidrácido.
- 20 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

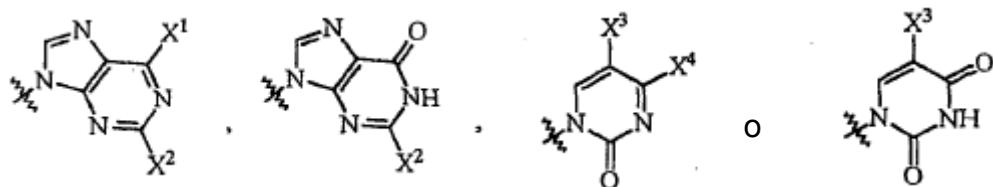
— — — representa un enlace simple;

25 R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, hidroxilo, alquilo(C₁-C₇), alquenilo(C₂-C₆), alquilamino(C₁-C₅), aminoalquilo(C₁-C₅) o alcoxi(C₁-C₅);

30 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o representan alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en flúor, alcoxi(C₁-C₄) y fenoxi, o representa carbamoílo sustituido con alquilo(C₁-C₅), o representa -(CH₂)_m-OC(=O)-R⁶, donde m representa un número entero de 1 a 12 y R⁶ representa alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₇), alcoxi(C₁-C₅), alquilamino(C₁-C₇), di(alquil(C₁-C₇))amino, cicloalquilo(C₃-C₆), o un heterociclo de 3 a 6 miembros que incluye 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno;

35 Y representa -O-, -S- o -N(Z)-, donde Z representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₇) o hidroxialquilo(C₁-C₇);

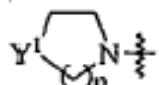
Q representa un grupo con la siguiente fórmula:



donde

5 X^1 representa hidrógeno, amino, hidroxilo o halógeno, o representa alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₅), hidroxialquilo(C₁-C₇) o fenoxy, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro o alcoxi(C₁-C₅), o representa ariltio(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con nitro, amino, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₄), o representa arilamino(C₆-C₁₂), alquilamino(C₁-C₇), di(alquil(C₁-C₇))amino, cicloalquilamino(C₃-C₆) o una estructura

10



en la que n representa un número entero igual a 1 ó 2 e Y^1 representa O, CH₂ o N-R (R representa alquilo(C₁-C₇) o arilo(C₆-C₁₂)); y

X^2 , X^3 y X^4 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, amino, hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₅) o alquilamino(C₁-C₇).

15 4. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en

ácido $\{1-[(6\text{-amino-}9H\text{-purin-9-il})\text{metil}]ciclopropil\}\text{oxi}\}\text{metilfosfónico}$ (Comp. 1);

20 pivalato de $3-[\{1-[(6\text{-amino-}9H\text{-purin-9-il})\text{metil}]ciclopropil\}\text{oxi}\}\text{metil}-8,8\text{-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3}\lambda^5\text{-fosfanon-1-il}$ (Comp. 2);

ácido $\{1-[(2\text{-amino-}6\text{-cloro-}9H\text{-purin-9-il})\text{metil}]ciclopropil\}\text{oxi}\}\text{metilfosfónico}$ (Comp. 3);

pivalato de $3-[\{1-[(2\text{-amino-}6\text{-cloro-}9H\text{-purin-9-il})\text{metil}]ciclopropil\}\text{oxi}\}-\text{metil}-8,8\text{-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3}\lambda^5\text{-fosfanon-1-il}$ (Comp. 4);

25 ácido $\{1-[(2\text{-amino-}6\text{-hidroxi-}9H\text{-purin-9-il})\text{metil}]ciclopropil\}\text{oxi}\}\text{metilfosfónico}$ (Comp. 5);

- pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 6);
- ácido ({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 9);
- 5 pivalato de 3-[({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 10);
- ácido ({1-[(2-amino-6-ciclopropilamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Comp. 11);
- 10 ácido [(1-{[2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]-metilfosfónico (Comp. 15);
- pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 16);
- 15 ácido [(1-{[2-amino-6-(isopropilamino)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]-metilfosfónico (Comp. 17);
- pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-(isopropilamino)-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 18);
- 20 ácido ({1-[(2,6-diamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 19);
- pivalato de 3-[({1-[(2,6-diamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 20);
- ácido ({1-[(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil-25 fosfónico (Comp. 21);
- pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 22);
- ácido ({1-[(2-amino-6-etoxy-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 23);
- 30 pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-etoxy-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 24);

- 90 -

- ácido [(1-{[5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]metil}ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Comp. 31);
- 5 pivalato de 8,8-dimetil-3-{[(1-{[5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]metil}ciclopropil)oxi]metil}-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 32);
- 10 ácido [(1-{[2-amino-6-(4-morfolinil)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metilfosfónico (Comp. 37);
- pivalato de 3-{[(1-{[2-amino-6-(4-morfolinil)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metil}-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 38);
- 15 ({1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 45);
- {(1-[(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 46);
- 20 ({1-[(2,6-diamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 47);
- {(1-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 48);
- 25 ({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 49);
- {(1-[(2-amino-6-dimetilamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 52);
- {(1-[(2-amino-6-isopropilamino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 53);
- 25 ({1-[(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 54);
- [{(1-{[2-amino-6-(4-morfolinil)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 58);
- 30 [(1-{[2-amino-6-(fenilsulfanil)-9H-purin-9-il]metil}ciclopropil)oxi]metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 61);

- {[1-(2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}-metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 62);
- {[1-(2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}-metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 63);
- 5 {[1-(2-amino-6-[(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}-metilfosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (Comp. 64);
- ácido [(1-[2-amino-6-(fenilsulfanil)-9*H*-purin-9-il]metil)ciclopropil]oxi]metil-fosfónico (Comp. 65);
- 10 ácido {[1-(2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil)ciclopropil]-oxi}metilfosfónico (Comp. 66);
- pivalato de 3-({[1-(2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil]oxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 68);
- 15 bis{[(*t*-butoxicarbonil)oxi]metil}{[1-(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-oxi)metilfosfonato (Comp. 69);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil}{[1-(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxi)metilfosfonato (Comp. 70);
- bis{[(etoxicarbonil)oxi]metil}{[1-(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-oxi)metilfosfonato (Comp. 71);
- 20 bis{[(isobutoxicarbonil)oxi]metil}{[1-(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxi)metilfosfonato (Comp. 72);
- 3-metilbutanoato de 3-({[1-(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil]oxi}-metil]-9-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfadec-1-ilo (Comp. 74);
- 25 2-metilpropanoato de 3-({[1-(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil]oxi}-metil]-8-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 78);
- pivalato de 3-({[1-(2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil]oxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 79);

- 1-pirrolidincarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-oxi)metil]-3,7-dioxo-7-(1-pirrolidinil)-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 80);
- 5 1-piperidincarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-oxi)metil]-3,7-dioxo-7-(1-piperidinil)-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 81);
- 4-morfolincarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-oxi)metil]-7-(4-morfolinil)-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 82);
- 10 bis{[(*t*-butoxicarbonil)oxi]metil}[(1-{[2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfonato (Comp. 83);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil}[(1-{[2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil)oxi]metilfosfonato (Comp. 84);
- 15 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil}{[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi]metilfosfonato (Comp. 85);
- ciclopentanocarboxilato de 3-[{(1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxi)metil]-7-ciclopentil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 86);
- 20 pivalato de 3-({[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il]metil}-ciclopropil}oxi)metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 87);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi]metilfosfonato (Comp. 88);
- 25 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}oxi]metilfosfonato (Comp. 89);
- 3-metilbutanoato de 3-[{(1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}oxi)-metil]-9-metil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfadec-1-ilo (Comp. 90);
- 30 ciclopentanocarboxilato de 3-[{(1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}-oxi)metil]-7-ciclopentil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfahept-1-ilo (Comp. 91);

bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfaniil]-9H-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 92);

bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfaniil]-9H-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 93);

5 ácido {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfaniil]-9H-purin-9-il)metil)ciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 95);

ácido {[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfaniil]-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 96);

10 ácido ({1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 97);

ácido ({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 98);

ácido {[1-(2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfaniil]-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 99);

15 ácido {[1-(2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfaniil]-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 100);

ácido {[1-(2-amino-[6-(4-metilfenil)sulfaniil]-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfónico (Comp. 101);

20 ácido ({1-[(2,6-diamino-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 102);

ácido ({1-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metilfosfónico (Comp. 103);

25 pivalato de 3-[({1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 105);

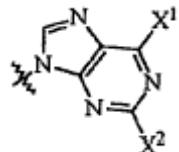
pivalato de 3-[({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)-metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 106);

pivalato de 3-[({1-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil}oxi)-metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3 λ^5 -fosfanon-1-ilo (Comp. 107);

- pivalato de 3-({[1-({2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metil-ciclopropil]oxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 108);
- 5 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} [(1-{[2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il]metil}-2-metilciclopropil)oxi]metilfosfonato (Comp. 109);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 110);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-({2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 112);
- 10 bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-({2-amino-[6-(4-metoxifenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 113);
- bis(2,2,2-trifluoroetil) {[1-({2-amino-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 114);
- 15 bis(2,2,2-trifluoroetil) {[1-({2-amino-6-[(4-nitrofenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 115);
- bis{[(t-butoxicarbonil)oxi]metil} {[1-({2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 116);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} {[1-({2-amino-[6-(4-nitrofenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metilfosfonato (Comp. 117);
- 20 pivalato de 3-({[1-({2-amino-6-[(4-nitrofenil)sulfanil]-9H-purin-9-il}metil)-2-metilciclopropil]oxi}metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 118);
- ácido ({1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}amino)metil-fosfónico (Comp. 119);
- 25 ácido ({1-[(2-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}amino)metilfosfónico (Comp. 120);
- ácido ({1-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil}amino)metilfosfónico (Comp. 121);
- 30 ácido [{(1-[(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)metil]ciclopropil)(metil)}amino]metilfosfónico (Comp. 122);

- ácido [{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}(etil)amino]metilfosfónico (Comp. 125);
- pivalato de 3-{[{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}(metil)amino]-metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 126);
- 5 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} [{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-ciclopropil}(metil)amino]metilfosfonato (Comp. 127);
- pivalato de 3-{[{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}(etil)amino]-metil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 129);
- 10 ácido 2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Comp. 138);
- ácido 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Comp. 139);
- ácido 2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}etilfosfónico (Comp. 140);
- 15 ácido 2-[1-({2-amino-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-9*H*-purin-9-il}metil)-ciclopropil]etilfosfónico (Comp. 141);
- ádido 2-{1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propil-fosfónico (Comp. 142);
- 20 ácido 2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propilfosfónico (Comp. 143);
- ácido 2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propilfosfónico (Comp. 144);
- pivalato de 3-(2-{1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]ciclopropil}propil)-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3λ⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 145);
- 25 ácido ({1-[(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)-metilfosfónico (Comp. 146);
- ácido ({1-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metil-fosfónico (Comp. 147);
- 30 ácido ({1-[(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metil-fosfónico (Comp. 148);

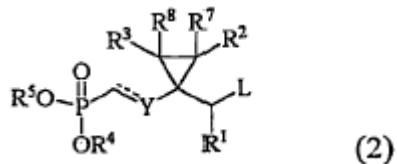
- pivalato de 3-[({1-[{(2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 149);
- 5 pivalato de 3-[({1-[{(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)-metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 150);
- pivalato de 3-[({1-[{(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)-metil]-8,8-dimetil-3,7-dioxo-2,4,6-trioxa-3*λ*⁵-fosfanon-1-ilo (Comp. 151);
- bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} ({1-[{(6-amino-9*H*-purin-9-il)metil]-2,2-dimetilciclopropil}oxi)metilfosfonato (Comp. 152); y
- 10 bis{[(isopropoxicarbonil)oxi]metil} [(1-{[2-amino-6-hidroxi-9*H*-purin-9-il]metil}-2,2-dimetilciclopropil)oxi]metilfosfonato (Comp. 153).
5. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque --- representa un enlace simple; R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan, independientemente entre sí, hidrógeno; R² representa hidrógeno o
- 15 metilo; R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, t-butilcarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; Y representa -O-; Q representa



20 donde X¹ representa hidrógeno, hidroxilo, etoxi, 4-metoxifeniltío o 4-nitrofeniltío; y X² representa amino.

6. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (1) tal como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque

a) un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2):



25 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ e Y tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y L representa un grupo saliente, se

- 97 -

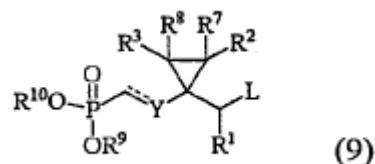
somete a reacción con un compuesto representado por la siguiente fórmula (3):



5

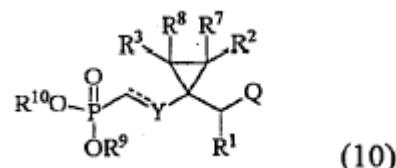
en la que Q tiene el significado definido en la reivindicación 1, para producir el compuesto de fórmula (1);

- b) un compuesto representado por la siguiente fórmula (9):



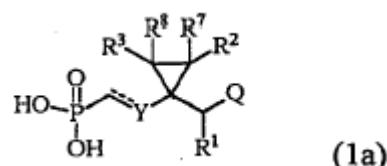
10

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Y y L tienen los significados arriba definidos y R^9 y R^{10} representan, independientemente entre sí, alquilo opcionalmente sustituido, se somete a reacción con un compuesto de fórmula (3) para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (10):



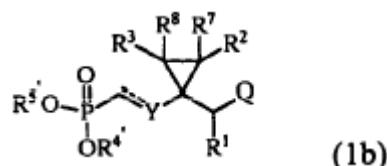
15

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Y, Q, R^9 y R^{10} tienen los significados arriba definidos, y el compuesto resultante de la fórmula (10) se hidroliza en presencia de un ácido de Lewis para producir el compuesto representado por la siguiente fórmula (1a):



20

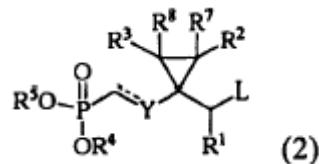
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Y y Q tienen los significados arriba definidos, o



en la que R¹, R², R³, R⁷, R⁸, Y y Q tienen los significados arriba definidos y R⁴ y R⁵ representan R⁴ y R⁵ a excepción de hidrógeno, respectivamente.

7. Compuesto fosfonato representado por la siguiente fórmula (2):

5



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L representa un grupo saliente.

8. Derivado de fosfonato nucleósido acíclico de fórmula (1), sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su utilización como un producto farmacéutico.
- 10 9. Utilización del derivado de fosfonato nucleósido acíclico de fórmula (1), sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hepatitis B.
- 15